

UNIVERSITE DE DAKAR

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1972

N° 7

THERMOSTABILITÉ DE VACCINS VIVANTS UTILISÉS EN AFRIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 10 juin 1972
pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

par

Ahmed OULD CHEICK

PRESIDENT DE THESE : Professeur René BAYLET

UNIVERSITE DE DAKAR

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1972

N° 7

**THERMOSTABILITÉ
DE VACCINS VIVANTS
UTILISÉS EN AFRIQUE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 10 juin 1972
pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

par

Ahmed OULD CHEICK

PRESIDENT DE THESE : Professeur René BAYLET

UNIVERSITE DE DAKAR
FACULTE MEDICALE DE MEDICINE ET DE PHARMACIE
ANNEE 1972
N. 7
THERMOSTABILITE
DE VACCINS VIVANTS
UTILISES EN AFRIQUE
THESE
Presentee et soutenue publiquement le 10 Juin 1972
pour obtenir le Grade de Docteur en Medecine
MILITON PETIT
par
JAMES GUY D. CHURCH
PRESIDENT DE THESE : PIERRE RAY DAVLET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546620_0017

A Monsieur Lahite FALL

Merçi d'avoir assuré, avec soin et compétence, la dactylographie, la ronéotypie, la pagination de ce travail.

A Ceux qui m'ont donné conseils et documents

Melle Simone DAUCHY (Institut d'Hygiène, FAC.MED.
DAKAR)

Dr. CARNUS (Institut Pasteur DAKAR)

Dr. M'BAYE (Contrôle des Pharmacie DAKAR)

Dr. ROBIN (Institut Pasteur DAKAR)

Mr. ROY (U.S.A.I.D - DAKAR)

Dr. TRIAU (Institut Merieux - LYON)

Dr. VINCENT (Institut Pasteur DAKAR)

En signe de remerciement

AUX MEMBRES DE MON JURY

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. BAYLET,

Mon Président de Thèse

Vous m'avez fait comprendre en quoi il vaut mieux prévenir que guérir. Soyez assuré que partout où j'aurai à exercer la Médecine, celle-ci sera d'abord préventive.

Je vous dois d'avoir pu faire ce travail.

Veillez trouver dans ces lignes, un témoignage de ma reconnaissance et une marque de mon attachement à l'esprit de votre enseignement./.

is devoted to a discussion of the

of the first part of the paper. The first part of the paper is devoted to a discussion of the

of the first part of the paper. The first part of the paper is devoted to a discussion of the

of the first part of the paper. The first part of the paper is devoted to a discussion of the

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CORREA

Vos leçons d'Obstétrique ont toujours été claires, profondément instructives, jamais ennuyeuses.

Dans votre Clinique d'Obstétrique et de Gynécologie j'ai appris à accoucher et à réparer les périnées.

Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. DIENG

Votre bonté, votre honnêteté, l'intérêt que vous portez à chacun de vos étudiants expliquent l'affection et le respect que vous vouent toutes les promotions qui ont bénéficié de votre bel enseignement de la Médecine Légale.

C'est cette affection et ce respect que j'entends vous exprimer à travers ces lignes.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR IBA DIOP MAR

Poser un diagnostic sûr, instituer une thérapeutique adéquate, respecter le malade, tels sont les trois piliers de la doctrine que le stagiaire apprend, sans caporalisme aucun, dans votre Clinique des Maladies Infectieuses

Veuillez trouver ici l'expression de mon attachement à cette doctrine comme à vous même.

THE HISTORY OF THE UNITED STATES

• The first of these is the fact that the United States is a young nation, and its history is therefore a history of growth and development.

The second fact is that the United States is a nation of immigrants, and its history is therefore a history of the struggle for a new identity.

The third fact is that the United States is a nation of pioneers, and its history is therefore a history of the struggle for a new life.

THE HISTORY OF THE UNITED STATES

The first of these is the fact that the United States is a young nation, and its history is therefore a history of growth and development.

The second fact is that the United States is a nation of immigrants, and its history is therefore a history of the struggle for a new identity.

THE HISTORY OF THE UNITED STATES

The first of these is the fact that the United States is a young nation, and its history is therefore a history of growth and development.

The second fact is that the United States is a nation of immigrants, and its history is therefore a history of the struggle for a new identity.

UNIVERSITE DE DAKAR

 FACULTE MIXTE DE MEDECINE
 ET DE PHARMACIE

M E D E C I N E

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE
AU 1er FÉVRIER 1972

PROFESSEURS

René	BAYLET	Hygiène et Santé Publique
Yves	BRESSON	Biophysique
Henri	COLLOMB	Psychiâtrie
Paul	CORREA	Obstétrique
Vincent	DAN	Pédiâtrie
Jacques	DEMAILLE	Biochimie
Biram	DIOP	Clinique Médicale
Jacques	LINHARD	Hématologie
André	MAZER	Physiologie
Cyprien	QUENUM	Anatomie Pathologie
Marc	SANKALE	Clinique Médicale
Henri	TOSSOU	Urologie
Mawupe Valentin	VOVOR	Pathologie Chirurgicale
M. X.....		Chirurgie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Alioune Badara	DIOUF	Chirurgie Générale
Bertène	JUMINER	Parasitologie
Adolphe	MENYE	Cancérologie

PROFESSEUR ASSOCIE

François	DIENG	Médecine Légale
----------	-------	-----------------

PROFESSEUR EN SERVICE EXTRAORDINAIRE

Guy	GRAPPIN	Chirurgie Dentaire
-----	---------	--------------------

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

André	BELLOSSI	Biophysique
Mme Monique	CASTETS	Bactériologie
Joseph	DIALLO	Ophthalmologie
Iba Mar	DIOP	Maladies Infectieuses
Michel	DUMAS	Neurologie
Ibrahima	FAYE	Dermatologie
Papa	KOATE	Cardiologie
Jean Jacques	PAPY	Physiologie
Idrissa	POUYE	Orthopédie Traumatologie
Abdou	SANOKHO	Pédiatrie
Gabriel	SENGHOR	Pédiatrie
Ahmedou	SOW	Médecine Interne
René	ZINSOU	Obstétrique
M. X.....		Anatomie
M. X.....		Anesthésiologie

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Lamine	DIOP	O. R. L.
Mme Yelande	NOUHOUAYI	Histologie
Ibrahima	SECK	Biochimie

CHEFS DE TRAVAUX

Melle Simone	DAUCHY	Hygiène
Mme Georgette	DIEBOLT	Hématologie
Samba	DIALLO	Parasitologie
Samba	GUEYE	Anesthésiologie
Papa Demba	N'DIAYE	Anatomie Pathologique
René	N'DOYE	Biophysique
Yvette	VEZARD	Bactériologie

ASSISTANTS DE FACULTEASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

François	ASTABIE (P.M)	O. R. L.
Souleymane	BASSABI	Ophtalmologie
Fadel	DIADHIOU	Obstétrique
Samba	DIOP	Médecine Préventive et Hygiène
Mouhamedou	FALL	Pédiatrie
Vincent	FRAMENT	Clinique Médicale
Joseph	LAUROY (P.M)	Obstétrique
Jean Pierre	MARCHAND	Dermatologie
Mlle Chantal	DE PRENEUF	Psychiatrie
Aristide	MENSAH	Urologie
Anicet	NOUHOUAYI	Bactériologie
Henri	RUSCHER	Clinique Médicale
Honoré	ODOULAMI	Chirurgie
Rambré	OUIMINGA	Cancérologie Chirurgicale
Abdourahmann	SOW	Maladies Infectieuses
Papa	TOURE	Chirurgie
Abdoul Biram	WANE	Biochimie

ATTACHES DE FACULTE - ASSISTANTS DE SCIENCES FONDAMENTALES

Antoine	ABONDO	Anatomie Pathologie
Doudou	BA	Biophysique
Lamine	DIAKHATE	Histologie
Madeleine	DUCLOS	Biophysique
Alain	GUYADER	Stomatologie
Mme Dominique	LAURENCE	Parasitologie
Abdou Aziz	THIAM	Biochimie Médicale
Mme Anne Marie	TOURAME	Physiologie
Ibra Mamadou	WANE	Physiologie

ATTACHES CHEFS DE CLINIQUE

Oumar	BAO	Clinique Médicale
Djimathie	COLY	Clinique Médicale
Adrien	DIOP	Chirurgie
Babacar	DIOP	Psychiâtrie
Papa Massal	DIOP	Obstétrique
Abdou Rahmann	KANE	Pneumo-Phtysiologie
Babaly	LY	Neurologie
Ibrahima	NIANG	Pédiâtrie
M ^r Baye	N'DOYE	Electro-Radiologie

ATTACHEE DE PSYCHOLOGIE

Mme Conception	STIEVENARD	Psychiâtrie
----------------	------------	-------------

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE

P H A R M A C I ELISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE1971 - 1972PROFESSEURS

Michel	ATTISSO	Parasitologie et Zoologie
Humbert	GIONO BARBER	Pharmacologie et Pharmacodynamie
Jacques	JOSSELIN	Biochimie Pharmaceutique
Oumar	SYLLA	Pharmacie Chimique Organ.

PROFESSEUR ASSOCIE

Joseph	KERHARO	Botanique et Matière Med.
--------	---------	---------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

François	FAURAN	Chimie Analytique
Georges	GRAS	Toxicologie

MAITRE - ASSISTANT

Mme Paulette	GIONO BARBER	Pharmacodynamie
--------------	--------------	-----------------

CHEF DE TRAVAUX

Mlle Urbane	TANGUY	Chimie Organique et Pharm.Chim.
-------------	--------	---------------------------------

ASSISTANTS TITULAIRES DELEGUES DANS LES FONCTIONS DECHEFS DE TRAVAUX

Mme Elisabeth	DUTRUGE	Biochimie Pharmaceutique
Guy	MENHARD	Botanique
Mme Arlette	QUENUM	Zoologie
Mlle Catherine	PELLISSIER	Chimie Analytique

1. The first part of the paper is devoted to a general discussion of the problem.

2. In the second part, we consider the case of a single particle.

3. The third part is devoted to the case of a system of particles. In this case, we have to consider the interaction between the particles. This is done in the fourth part of the paper.

4. The fifth part of the paper is devoted to the case of a system of particles. In this case, we have to consider the interaction between the particles. This is done in the sixth part of the paper.

5. The seventh part of the paper is devoted to the case of a system of particles. In this case, we have to consider the interaction between the particles. This is done in the eighth part of the paper.

6. The ninth part of the paper is devoted to the case of a system of particles. In this case, we have to consider the interaction between the particles. This is done in the tenth part of the paper.

7. The eleventh part of the paper is devoted to the case of a system of particles. In this case, we have to consider the interaction between the particles. This is done in the twelfth part of the paper.

8. The thirteenth part of the paper is devoted to the case of a system of particles. In this case, we have to consider the interaction between the particles. This is done in the fourteenth part of the paper.

9.

10. The fifteenth part of the paper is devoted to the case of a system of particles. In this case, we have to consider the interaction between the particles. This is done in the sixteenth part of the paper.

11. The seventeenth part of the paper is devoted to the case of a system of particles. In this case, we have to consider the interaction between the particles. This is done in the eighteenth part of the paper.

12.

ASSISTANTE TITULAIRE

Mme Suzanne

KARAM

Pharmacie Galénique

ASSISTANTE STAGIAIRE DELEGUEE DANS LES FONCTIONS DE
CHEF DE TRAVAUX

Mme Marie José

FAURAN

Physique

ASSISTANTS STAGIAIRES

Mamadou

BADIANE

Chimie Organique

Mme Aïssatou

LY

Pharmacodynamique

Mme Jeanine

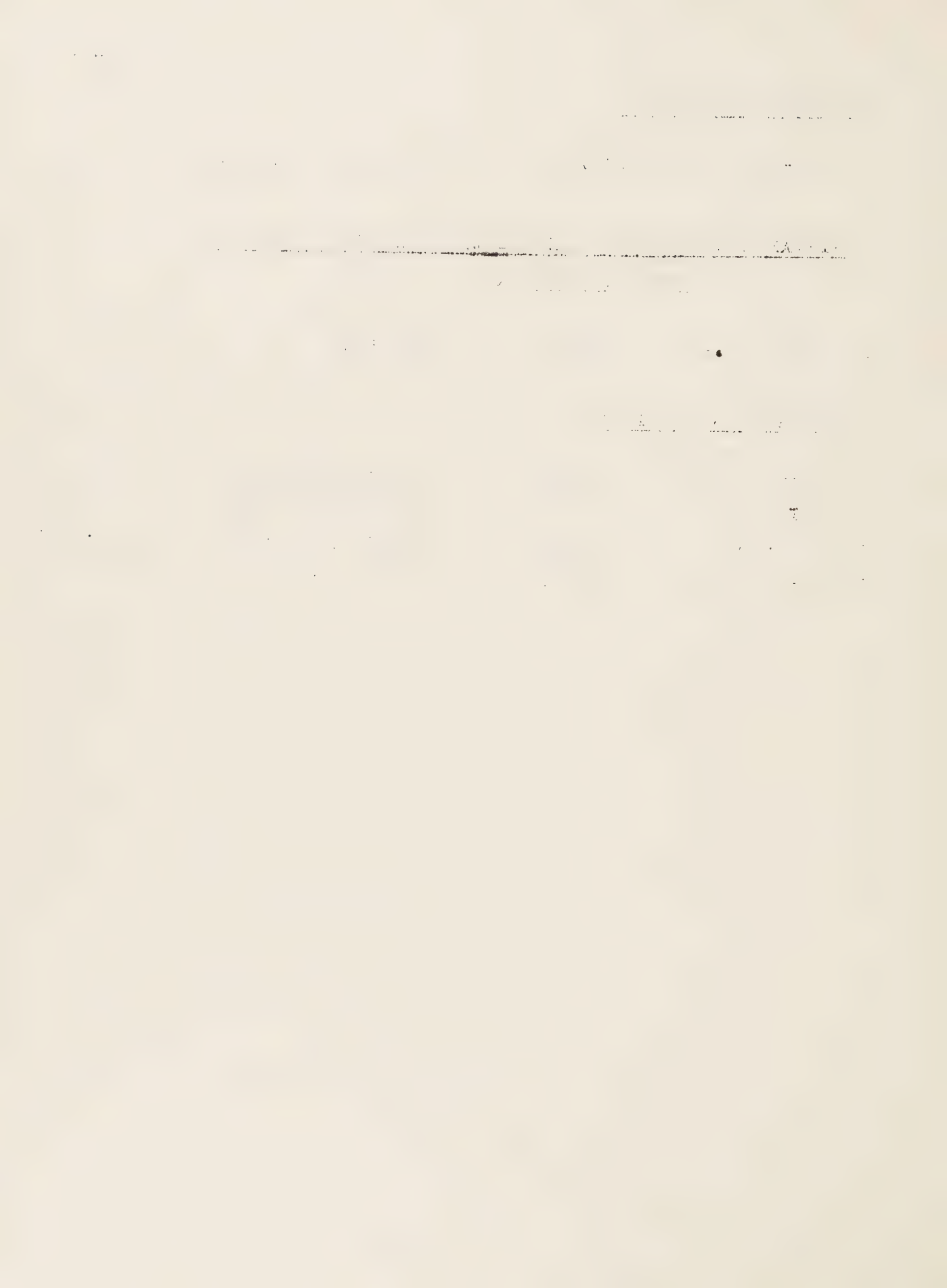
MONDAIN

Chimie Analytique et Toxicologie

Mamadou

SIMAGA

Chimie Organique



-:- P L A N -:-

- I INTRODUCTION
- II LE B. C. G.
- III LE VACCIN ANTI - RABIQUE
- IV LE VACCIN CONTRE LA ROUGEOLE
- V LE VACCIN ANTI - AMARIL
- VI LE VACCIN ANTI - VARIOLIQUE
- VII LE VACCIN ANTI - MENINGOCOCCIQUE
- VIII LA CHAINE DU FROID
- IX CHAPITRE RECAPITULATIF DES CONCLUSIONS
- X BIBLIOGRAPHIE

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10

10



- - - I N T R O D U C T I O N - - -

La plupart des vaccins utilisés en Afrique sont préparés hors d'Afrique et les fabricants européens et nord-américains ont mis au point leurs produits en tenant compte surtout des climats-froids ou tempérés- régnant dans leurs pays. Or, la résistance des vaccins à la chaleur est d'une importance capitale en zone tropicale. Elle en conditionne l'efficacité. Dans cette introduction on étudiera cette résistance aux différents niveaux qui la déterminent :

- fabricant
- autorité Nationale de contrôle
- Stockage et utilisation en zone tropicale

1^o. - Le problème de la stabilité des vaccins au niveau du fabricant.

ON DISTINGUE PLUSIEURS STADES :

1^o/- Etape de mise au point du vaccin

On définit la technique permettant d'obtenir la meilleure stabilité : choix du p^H, du tampon de lyophilisation, du degré d'humidité résiduelle s'il s'agit d'un produit desséché, ...

2^o/- Normes de référence du vaccin

Le vaccin est soumis à des températures variables pendant des temps variables. Les résultats sont traduits en courbes. Celles-ci permettent de fixer la date limite d'utilisation du vaccin.

3^o/- C'est à ce moment que la production commerciale du vaccin est entreprise.

Dés lors un certain nombre d'épreuves sont exigées pour chaque lot de vaccin. Elles consistent en épreuves d'altération limitées dans le temps. Les résultats sont rapportés à la courbe de stabilité établie pour le vaccin de

On peut également, pour certains vaccins, avoir recours à des courbes d'altération accélérées.

II - Les techniques d'épreuves de stabilité

Elles sont les mêmes que celles utilisées pour mesurer l'activité du vaccin. Elles sont pratiquées sur des échantillons exposés à certaines températures pendant des périodes déterminées. Elles comportent deux groupes :

1^o/- Epreuves bactériologiques de concentration

Elles ne concernent que les vaccins vivants.

Il s'agit de déterminer le nombre de particules cultivables avant et après l'exposition du produit à la température voulue, pendant le temps voulu.

Pour ce faire, on utilise des milieux de culture de type bactériologique, ou virologique.

D'autres épreuves consistent à compter le nombre d'unités infectantes du vaccin en utilisant un tissu d'animal réceptif (membrane chorio-allantoïdienne d'oeuf, cerveau de souris,.....).

2^o/- Epreuves immunologiques

Le contrôle se fonde :

- soit sur la réponse au stimulus antigénique (production d'anticorps chez l'animal, protection active d'animaux à qui on injecte des souches virulentes du germe considéré ou une toxine d'épreuve).

- soit sur le titrage in vitro par : le pouvoir hémagglutinant, la détermination des lignes de précipitation après diffusion des anticorps et des antigènes en milieu gelifié.

III - Le contrôle National de la stabilité des vaccins.

Il est du ressort du Ministère de la Santé Publique qui devrait pouvoir :

- fixer les normes de stabilité des différents vaccins ;
- contrôler l'importation et la fabrication locale des vaccins.

En pratique l'organisme de contrôle est confondu à deux situations :

1^o/- Le vaccin est importé

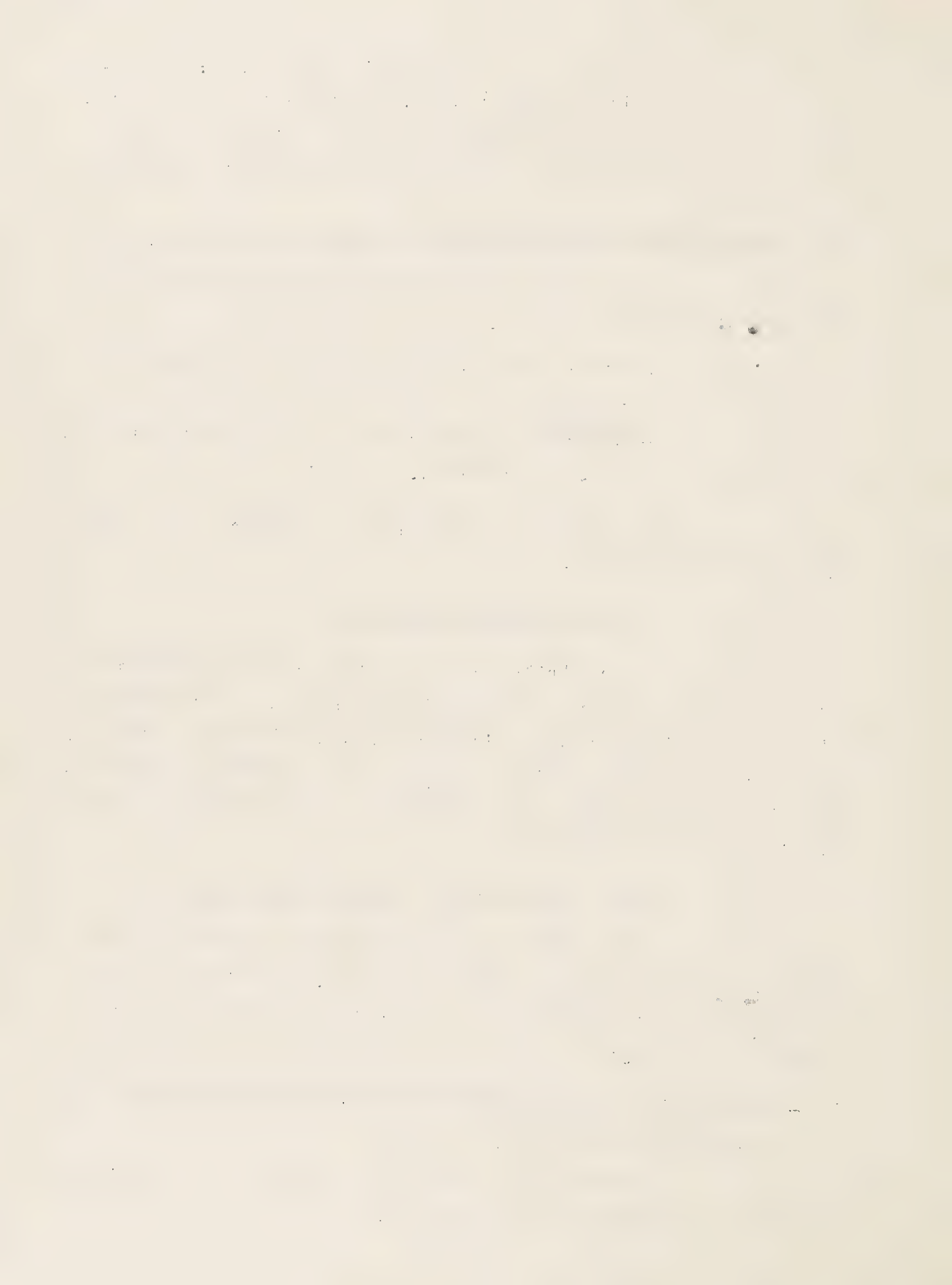
Le contrôle visera à établir si la sensibilité du vaccin à la chaleur (pendant le transport, le stockage et l'utilisation) autorise à l'importer. A cet effet le Ministère de la Santé se fera délivrer un protocole détaillé à partir duquel il pourra fixer les conditions de transport, de stockage et d'utilisation du vaccin.

2^o/- Le vaccin est fabriqué sur place

Même dans ce cas l'autorité Nationale de contrôle doit se doter de la réglementation, de l'équipement et du personnel lui permettant de déterminer l'activité et la stabilité du vaccin.

IV - La surveillance de l'acheminement, du stockage et de l'utilisation du vaccin

Ici se pose surtout le problème de la chaîne de froid. Un chapitre lui est consacré.



LE	B.	C.	G.
----	----	----	----

A - G E N E R A L I T E S

Les vaccins antituberculeux préparés dans les différents centres vaccino-gènes, diffèrent sensiblement les uns des autres. Si toutes les souches vaccinales dérivent effectivement de la souche Française le B.C.G., certaines d'entre elles ont subi des mutations ou des variations. Le mode de préparation du B.C.G varie également : méthode de culture, excipient choisi comme stabilisateur à la lyophilisation, glutamate de sodium pour les vaccins japonais, anglais ou dakarois, dextrane pour les vaccins Français,...

Ainsi pour détenir un même pouvoir allergisant, tel vaccin exige $2 \cdot 10^6$ unités vivantes au mg, tel autre $6 \cdot 10^6$. Il est donc difficile de fixer avec exactitude le minimum de bactéries vivantes exigibles pour le "B.C.G.". Pour chaque "variante" de B.C.G. il convient de déterminer le nombre d'unités vivantes qui, injectées par voie intra-dermique, sous un volume de 0,1 ml, permettent d'obtenir un pourcentage satisfaisant de virages tuberculiniques dans les 6 à 12 semaines qui suivent la vaccination. Pour chaque variante les épreuves de stabilisation feront connaître au bout de combien de temps les échantillons de vaccin maintenus à des températures croissantes contiendront encore seulement le minimum exigible de bactéries vivantes.

B - CONTROLE DE LA STABILITE DU B.C.G (I)

I²/ - M e t h o d e -

En fait il n'existe pas d'épreuve définie pour apprécier la stabilité du B.C.G. Une épreuve de stabilité acceptable consiste à déterminer le temps minimum dans lequel le nombre de particules cultivables est réduit par exemple de 50% après maintien du vaccin à une température allant de 20°C à 37°C vis à vis d'un témoin conservé à 4°C et d'un B.C.G. de référence.

Cette épreuve est pratiquée après un stockage de 4 semaines au minimum car on estime que la stabilité du produit pendant cette période initiale est probablement différente de sa stabilité à long terme.

Certains fabricants de vaccin B.C.G, pour se faire une idée de la stabilité de leurs produits, déterminent la teneur en eau résiduelle du vaccin final; en effet la stabilité dépend du degré de dessiccation. On ne peut cependant demander à cette épreuve de remplacer la détermination du nombre de particules cultivables.

2°/ - Stockage et date limite d'utilisation

Les conditions de stockage et la date limite d'utilisation sont déterminées à partir de l'épreuve de stabilité. La date limite d'utilisation ne devra pas être postérieure de plus de 12 mois à la date de la dernière épreuve d'activité satisfaisante (numération des particules cultivables) à condition que le vaccin ait été constamment gardé à la température de stockage spécifiée.

3°/ - Après reconstitution la stabilité du B.C.G diminue rapidement. Reconstituée dans une solution glucosée isotonique, le vaccin de Dakar, par exemple, reste stable pendant 5 heures à 35°C. La baisse du nombre d'unités vivantes est sensible après 24 heures. D'où la nécessité d'utiliser le plus tôt possible le vaccin reconstitué.

4°/ - Recommandations de l'O.M.S

a) - Jusqu'au moment de son utilisation, le B.C.G. lyophilisé doit être constamment maintenu à moins 6°C, de préférence à - 20°C et protégé contre la lumière solaire.

La date limite d'utilisation du vaccin ainsi conservé ne peut excéder 12 mois.

Reconstitué, il sera utilisé dans les 24 heures, de préférence dans les 5 heures qui suivent sa préparation, à l'abri du soleil.

b)- (2) - Le comité O.M.S d'experts de la standardisation biologique dans son 18ème rapport a admis que la souche I72 est celle qui a la plus grande stabilité et l'a recommandée comme préparation internationale de référence de vaccin B.C.G.

c)- ETUDE DE LA STABILITE DES VACCINS B.C.G. AUTRES QUE CELUI FABRIQUE A L'I.P. DE DAKAR

Les vaccins B.C.G. frais sont d'une instabilité trop grande pour être valablement utilisés en pays tropical.

Les vaccins lyophilisés et correctement tamponnés résistent beaucoup plus au vieillissement et à l'agression thermique.

Tous les vaccins anti-tuberculeux ont fait l'objet d'essais visant à définir leur thermostabilité.

I^{er}- Lors d'un premier travail (3) OBAYASHI avait pu faire les constatations et établir les courbes suivantes (fig. I à 5).

Le pourcentage de survie du vaccin liquide après conservation à +5°C est de =

- 40 %	après une semaine		
- 30 %	"	2	"
- 20 %	"	3	"
- 18 %	"	4	"
- 10 à 20%	"	6	"
- 2 à 13%	"	13	"

2. The second section focuses on the role of technology in modern record-keeping. It highlights how digital tools and software can streamline the process, reducing the risk of human error and improving efficiency. The author notes that while technology offers many benefits, it is crucial to ensure that digital records are secure and protected from unauthorized access or data loss.

3. The third part of the document addresses the legal and regulatory requirements surrounding record-keeping. It outlines the various laws and standards that organizations must adhere to, depending on their industry and jurisdiction. The text stresses the importance of staying informed about changes in regulations to avoid potential legal consequences.

4. The fourth section discusses the challenges associated with long-term record storage and management. It points out that as the volume of data grows, organizations must find effective ways to organize, categorize, and archive their records. The author suggests that a combination of physical and digital storage solutions may be the most practical approach for many organizations.

5. The final part of the document provides a summary of the key points and offers some practical advice for implementing a successful record-keeping strategy. It encourages organizations to regularly review and update their record-keeping policies to ensure they remain relevant and effective. The text concludes by emphasizing that good record-keeping is not just a task, but a fundamental part of sound business practice.

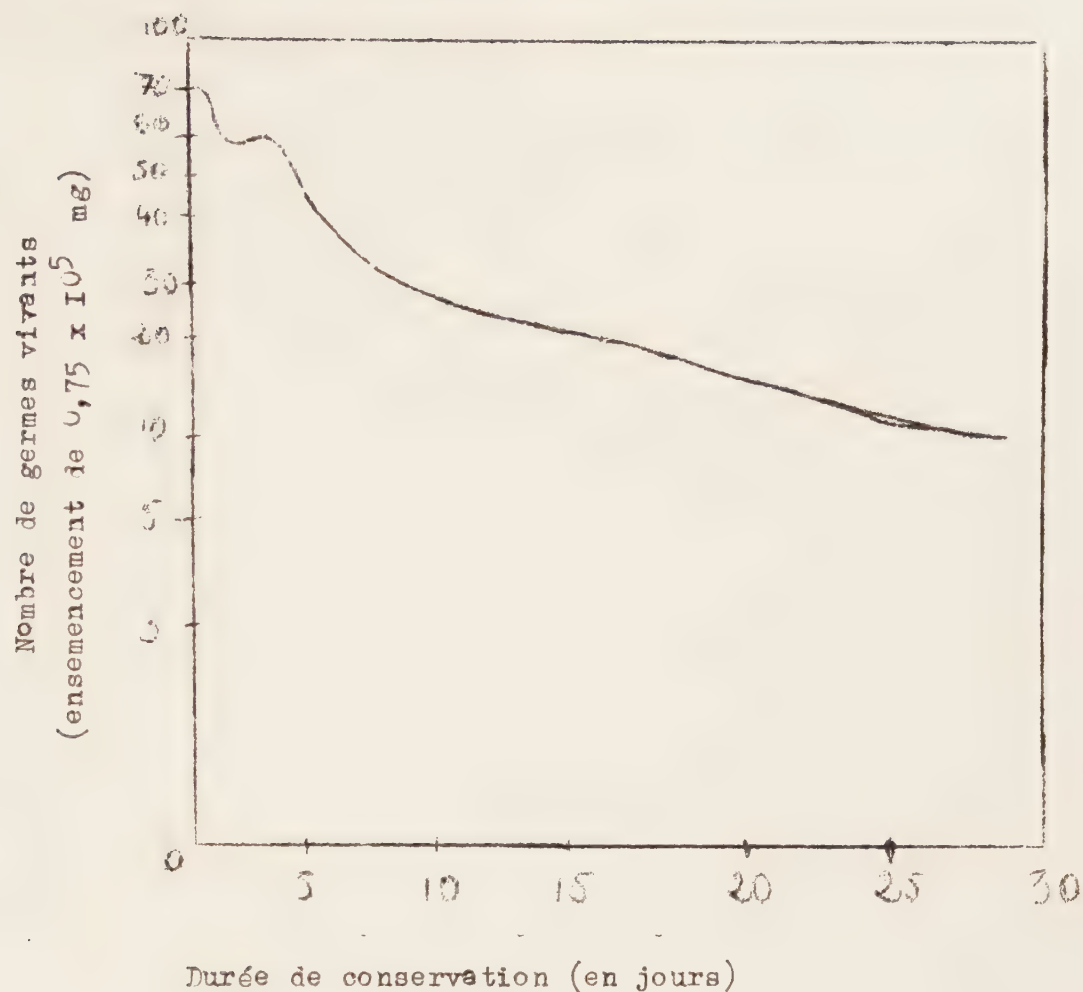


FIGURE I - Diminution de la viabilité du vaccin liquide mis en suspension et conservé en glacière.

(d'après OBAYASHI)

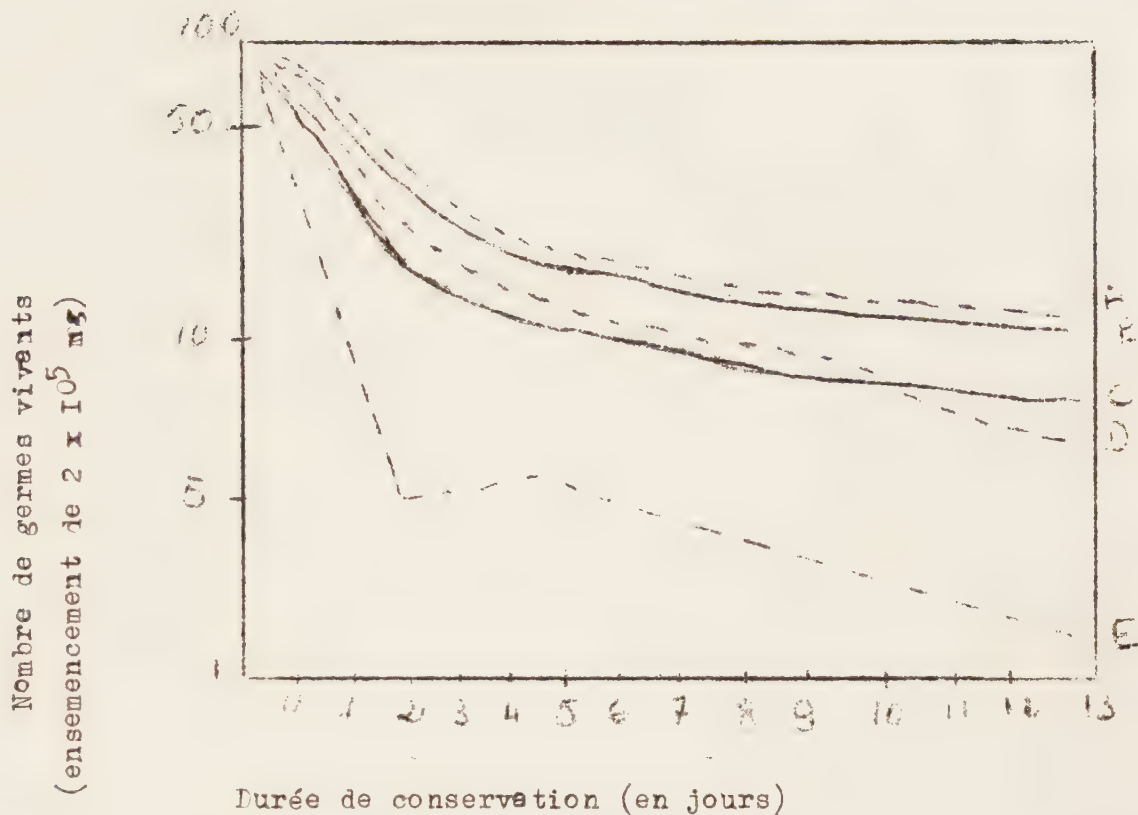


FIGURE 2 - Diminution de la viabilité du vaccin liquide mis en suspension dans divers excipients et conservé en glacière
(d'après OBAYASHI)

Excipients :

- A = eau physiologique
- B = solution de mannite à 5%
- C = solution de glucosé à 1%
glycérinée à 4%
- D = Sauton dilué

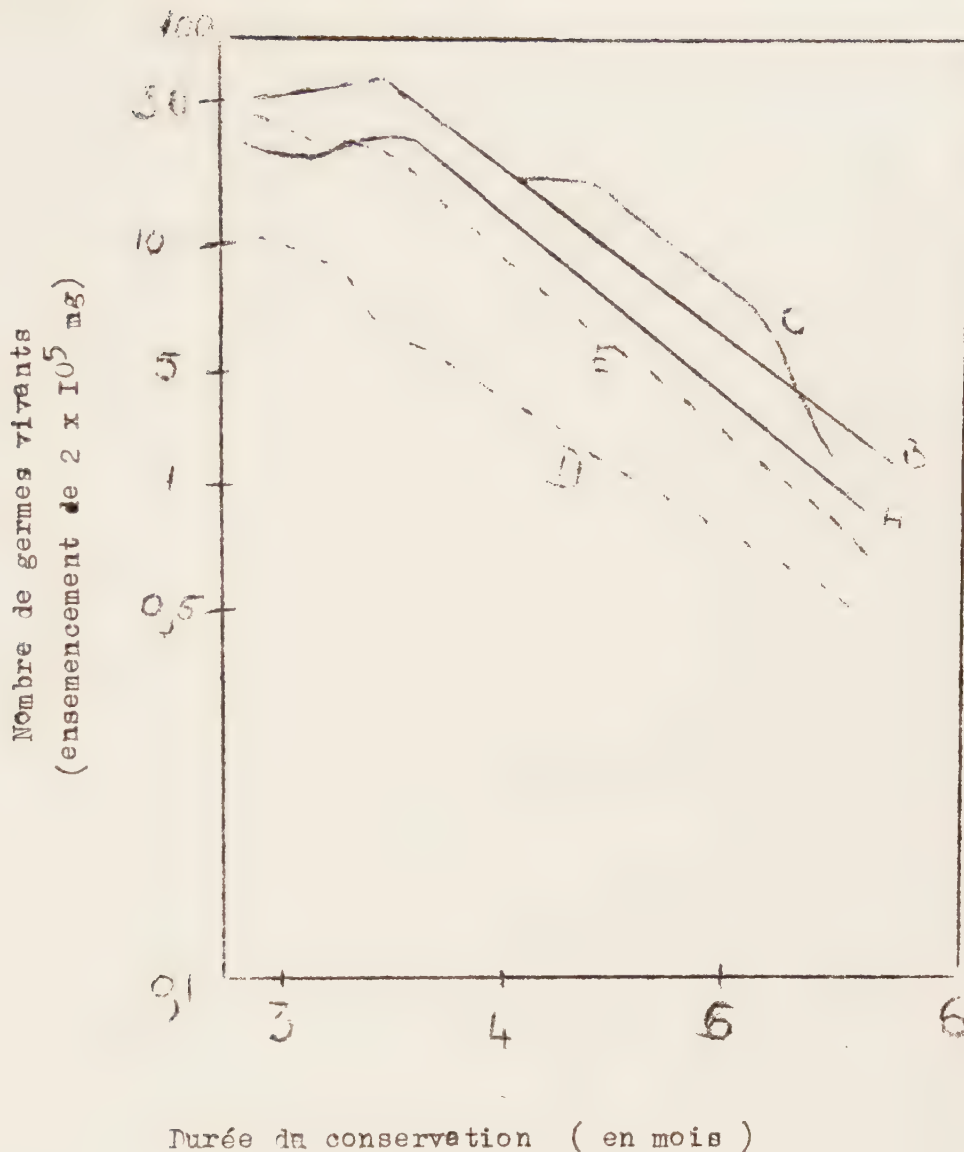
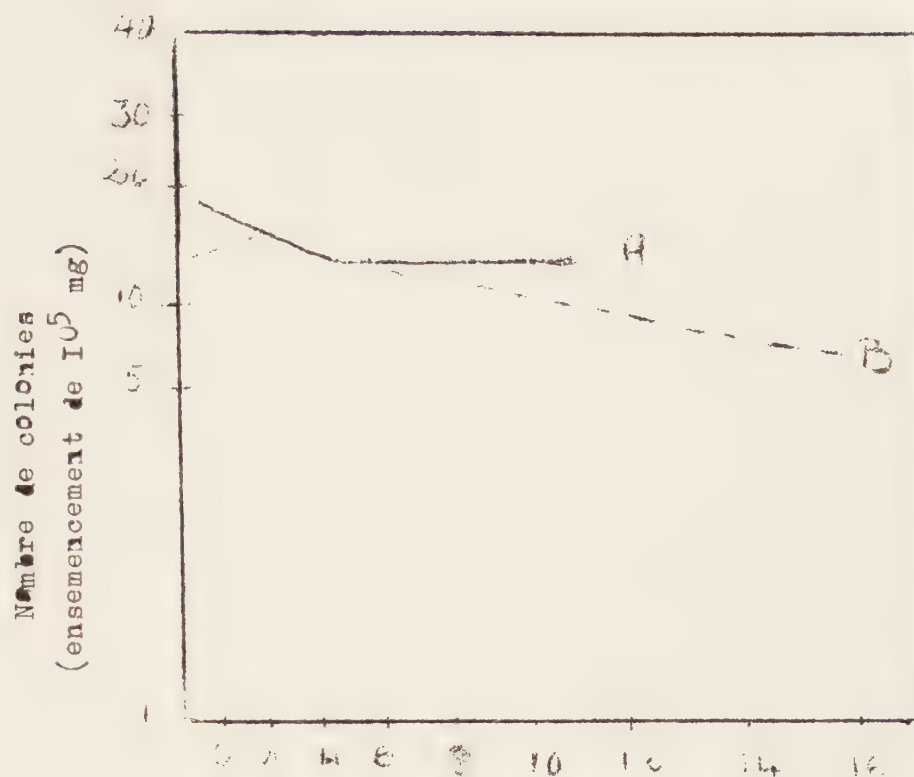


FIGURE 3"- Diminution de la viabilité du vaccin liquide mis en suspension dans divers excipients, durant conservation prolongée en glacière.

(d'après OBAYASHI)

Excipients : . . .

- A - eau physiologique
- B - solution de mannite à 5%
- C - solution de glucosé à 1%
- D - eau distillée
- E - Sauton dilué



Durée de conservation (en jours)

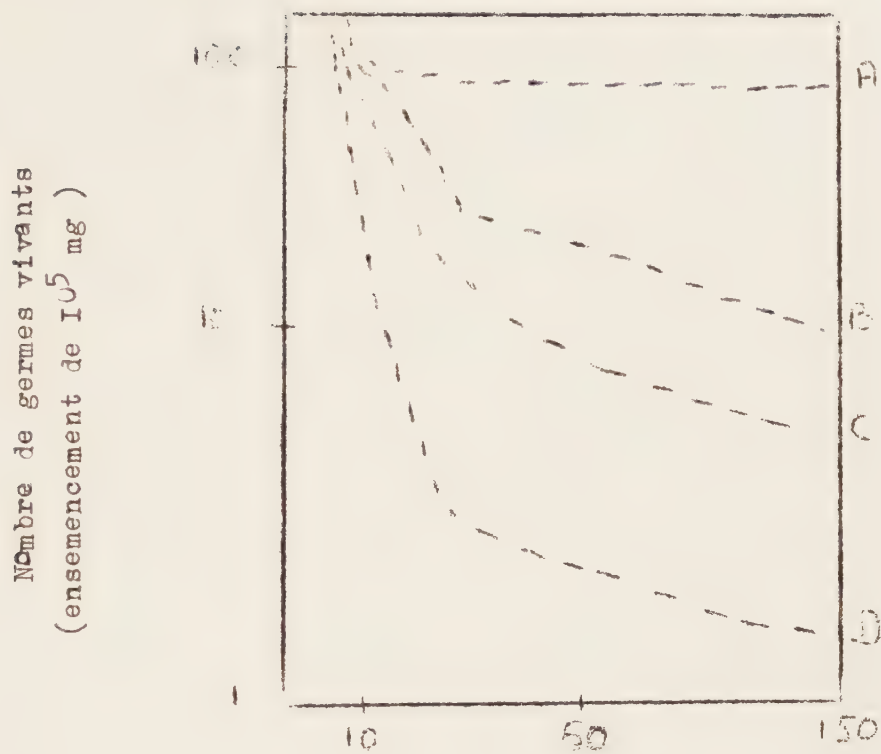
FIGURE 4 - Modification de la viabilité du vaccin sec conservé en glacière.

(d'après OBAYASHI)

A - Expérience I (moyenne de 22 lots)

B - Expérience II (moyenne de 44 lots)

1



Durée de conservation (en jours)

FIGURE 5 - Influence de la température de conservation sur le vaccin sec (moyenne de 5 lots)

(d'après OBAYASHI)

A =	Conservation à	5°C
B =	"	à 22°C
C =	"	à 30°C
D =	"	à 37°C

Le vaccin sec, soumis à des températures de 5, 22, 30 et 37°C perd rapidement, dans les premiers temps d'exposition, un pourcentage appréciable de sa viabilité.

Mais au bout de quelques mois (3) il y a stabilisation et la perte devient très faible.

Plus récemment (4) OBAYASHI a évalué les pouvoirs allergisants (réaction en mm à l'injection de tuberculine PPD) de vaccins lyophilisés (additionnés soit de glutamate de sodium soit de dextrane) et soumis pendant un mois à une agression thermique permanente. Voici les résultats obtenus (tableau I).

TEMPERATURE	DIAMETRE (en mm) DE LA REACTION	
	B.C.G. GLUTAMATE	B.C.G. DEXTRANE
5° C	13,5	13,2
30° C	13,5	11,8
38,5 C	12,2	11,1
50° C	11,1	11,1

TABLEAU I = Réaction en mm à l'injection de tuberculine PPD (vaccin lyophilisé et soumis un mois à une agression thermique permanente). D'après OBAYASHI.

Il démontre ainsi l'excellente stabilité des 2 types de vaccins, le vaccin au glutamate paraissant cependant plus stable à la température de 30°C.

2 - POLLOCK donne dans sa monographie un exemple d'évolution des effets de la température sur les propriétés de conservation du B.C.G. Le critère retenu étant le diamètre moyen de la réaction tuberculinique chez les enfants primo-vaccinés.

• ۱۰۰ •

• ۱۰۰ •

• ۱۰۰ •

• ۱۰۰ •

Les sujets du groupe témoin ont été vaccinés au moyen d'un B.C.G liquide de référence. On a aussi mesuré le diamètre de la cicatrice vaccinale (tableau 2).

VACCIN	DUREE ET TEMPERATURE DE CONSERVATION	DIAMETRE MOYEN DE L'INDURATION (en mm)	DIAMETRE DE LA LESION MACULEUSE (en mm)
		Diamètre moyen en (mm)	Ecart TYPE
Copenhague liquide lot II99	frais	13,5	2,89 7
Tokyo sec lot 9	2 à 4° C	13,7	2,56 6,5
	I mois à 20-37° C	13,2	2,52 6,5
	I mois à 37° C	12,8	4,17 6,2
	I mois à 42° C	12,1	4,2 5,6

TABLEAU 2 = Diamètre moyen de la réaction à 5 unités de tuberculine pour des temps et des températures variables (d'après POLLOCK).

On note que la conservation et la température dans les limites considérées, n'ont entraîné qu'une faible diminution du diamètre moyen de la réaction tuberculinique.

3 - HASHIMOTO, BUNCH-CHRISTENSEN, LUND NILSEN et LADEFOGED (5) comparant la résistance au froid et à la chaleur de 8 souches de B.C.G. couramment employées dans la préparation de vaccins, constatent que cette résistance est inégale. Elle est plus grande :

- pour les cultures jeunes que pour les vieilles
- pour les souches étiquetées R et TOKYO que pour les autres.

L'évaluation de la thermostabilité a été faite par :

- mesure de la consommation d'oxygène (tab. 3)
- détermination de la viabilité sur milieu de loewenstein-Jensen (tab. 3)
- le test de germination (tab. 4).

CULTURE	CONSUMMATION d'O ₂	EN 1 O ₂ /180 mg/heure	NOMBRE D'UNITES VIVANTES (en millions/mg)
	2 - 4°C	37°C - 1 Mois	Taux de survie
PUKYU 172	124	130	55 %
1331 (MADRAS)	58	21	19 %
MUSOU 3522	151	43	25 %
PARIS 1173 P2	119	11	16 %
Y	110	22	21 %
R	103	70	63 %
PRAGUE 725	128	31	10 %
LONDRES GLAXO, FLO	95	22	11 %

TABLEAU 3 = Stabilité à la chaleur du B.C.G lyophilisé per mesure
de la consommation d'oxygène et de la viabilité
(d'après HASHIMOTO, ...)

D - ETUDE DE LA STABILITE DU VACCIN B.C.G. FABRIQUE PAR
L'INSTITUT PASTEUR DE DAKAR

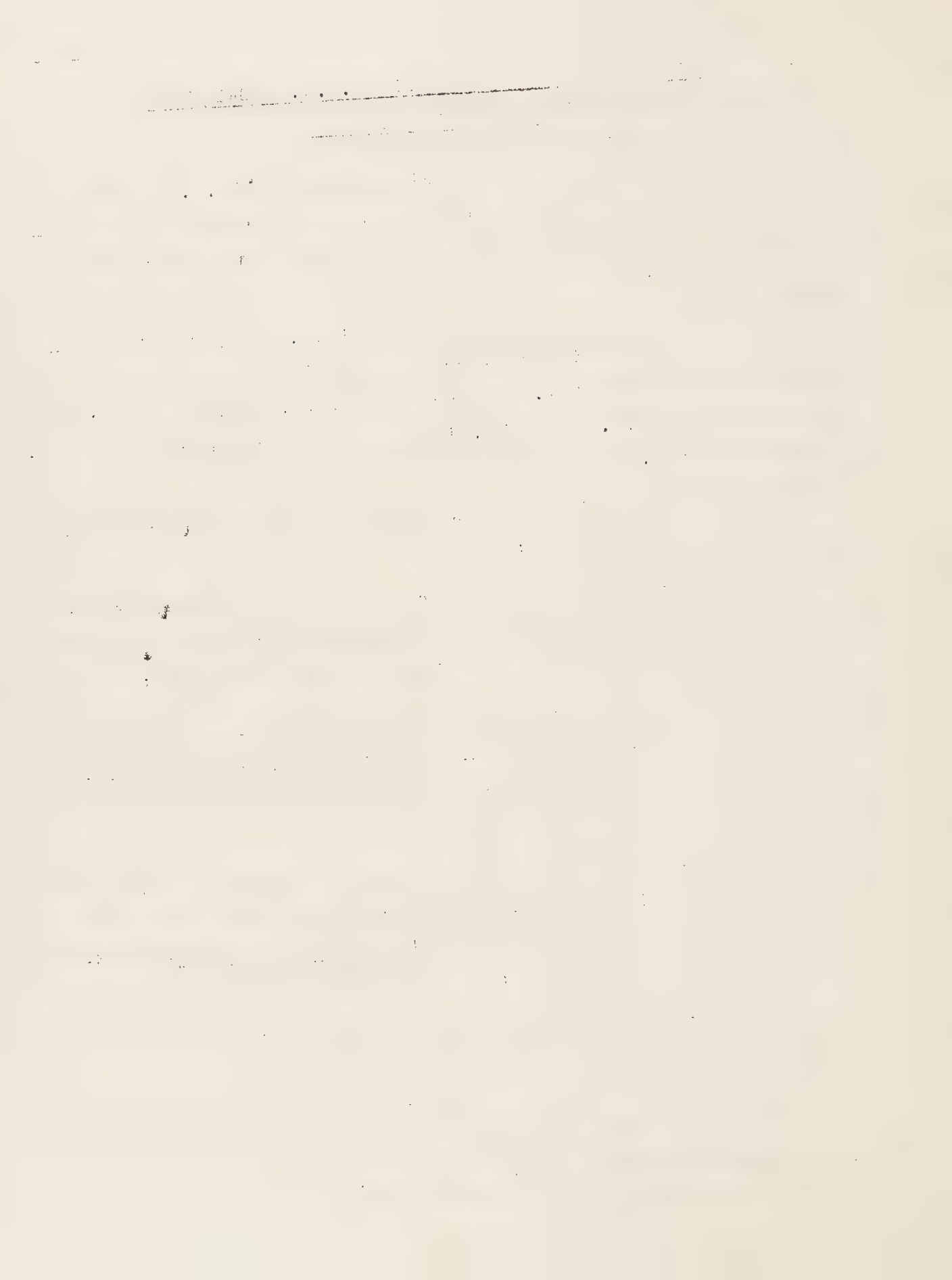
Concernant le vaccin préparé à l'I.P. de DAKAR et utilisé en Afrique Noire Francophone, nous disposons des résultats des essais pratiqués d'une part à DAKAR et d'autre part à BOBO-DIOULASSO.

1°- Entre 1964 et 1968 l'I.P. de DAKAR s'est employé à mettre au point un vaccin lyophilisé thermostable au glutamate de sodium (6). La souche de B.C.G. utilisée est celle entretenue à l'I.P. de PARIS, issue de la souche Bacille de Calmette et Guérin.

Les meilleurs résultats au point de vue thermostabilité ont été obtenus :

- en utilisant des cultures de 8 jours en milieu de SAUTON et en éliminant la glycérine par lavage de la récolte au tampon phosphaté ;
- en pratiquant une congélation à -30°C et une sublimation à -38°C d'une suspension de B.C.G. à 10 mg/ml dans une solution de glutamate de sodium à 2%
- en prolongeant pendant 10 heures à $+37^{\circ}\text{C}$, sous vide poussé, la dessiccation secondaire afin d'obtenir un taux d'humidité résiduelle suffisamment bas ;
- en scellant les ampoules de vaccin sec sous vide.

Les épreuves de stabilité ont consisté à évaluer la thermostabilité du vaccin lyophilisé, maintenu sous vide et dans l'obscurité, et du vaccin réhydraté.



Malgré un séjour d'un an à $+4^{\circ}\text{C}$, le vaccin lyophilisé présente le même nombre d'unités vivantes que le témoin conservé à -20°C .

Maintenu pendant un mois à $+37^{\circ}\text{C}$, le vaccin lyophilisé garde encore un nombre d'unités vivantes égal à 22% du témoin. Après reconstitution avec du sérum glucosé isotonique, le vaccin reste stable pendant 5 heures à $+37^{\circ}\text{C}$. Ceci indique d'une part l'intérêt du glucosé comme solvant, d'autre part le temps dont on dispose en milieu tropical pour utiliser le vaccin réhydraté, à condition de le garder à l'abri de la lumière.

Finalement la thermostabilité de la souche de B.C.G conservée à l'I.P. de PARIS (et donc à DAKAR, par conséquent fournissant le vaccin B.C.G.) peut être améliorée à condition d'utiliser une concentration de glutamate de sodium convenable et de procéder à une **dissémination** secondaire suffisante. Toutefois, à l'heure actuelle, cette amélioration ne permet pas de conserver le vaccin aux températures tropicales car, déjà, à 37° la perte en unités vivantes est de plus de 50% au bout de 28 jours d'exposition.

2 - Travaillant à BOBO-DIOULASSO sur le vaccin B.C.G préparé à l'I.P. de DAKAR, LEFEVRE, GATELL, CHAMBON et JUGLARD (7) ont évalué d'une part le nombre d'unités vivantes résiduelles par mg de vaccin, d'autre part le pouvoir allergisant. Les différents échantillons ont été soumis à des températures progressivement croissantes. Seront présentés les résultats obtenus au terme du 49ème jour d'essai (tableau 5).

: ECHAN-	: TEMPERATURE	: NB. d'UNITES	: DIAM MOYEN	: TYPE QUA-	: TESTSS
: TILLONS	: DE CONSERVA-	: VIVANTES	: mg	: INDURATION	: LITATIF
:	: TION	: 10 ⁶	:	: TEST RT 23	: DES REAC-
:	:	:	:	: 22-24-25	: TIONS I -:
:	:	:	:	:	: II-III-IV:
: A	: + 4° C	: 15,8	: 14,46	: 3-15-15-4:	: 3/37
: H	: + 22° C	: 17,3	: 14,69	: 5-15-19-0:	: 0/39
: O	: + 37° C	: 5	: 12,36	: 2-14-18-15	: 5/39

TABLEAU 5 = Stabilité du B.C.G. lyophilisé



Le facteur température a un effet atténuant. Si l'exposition à 22°C ne modifie pas l'efficacité du vaccin (qui confère une allergie identique au vaccin témoin), l'exposition à 37°C atténue légèrement le pouvoir allergisant. Le pourcentage des échecs à la vaccination (diamètre de l'induration au test tuberculinique) est de 13% alors qu'avec l'échantillon conservé à 4°C il est de 5%.

Il existe une forte liaison positive entre le nombre d'unités vivantes résiduelles et le pouvoir allergisant. A 37°C le titrage donne un nombre de bactéries seulement égal au nombre minimum exigible pour un B.C.G.

Les résultats, dans les conditions de l'expérience, ne concernent que le lot I.P. 36.

E - C O N C L U S I O N S

1^o/ - Dans la préparation du B.C.G. ce sont les cultures jeunes qui résistent le mieux à la chaleur.

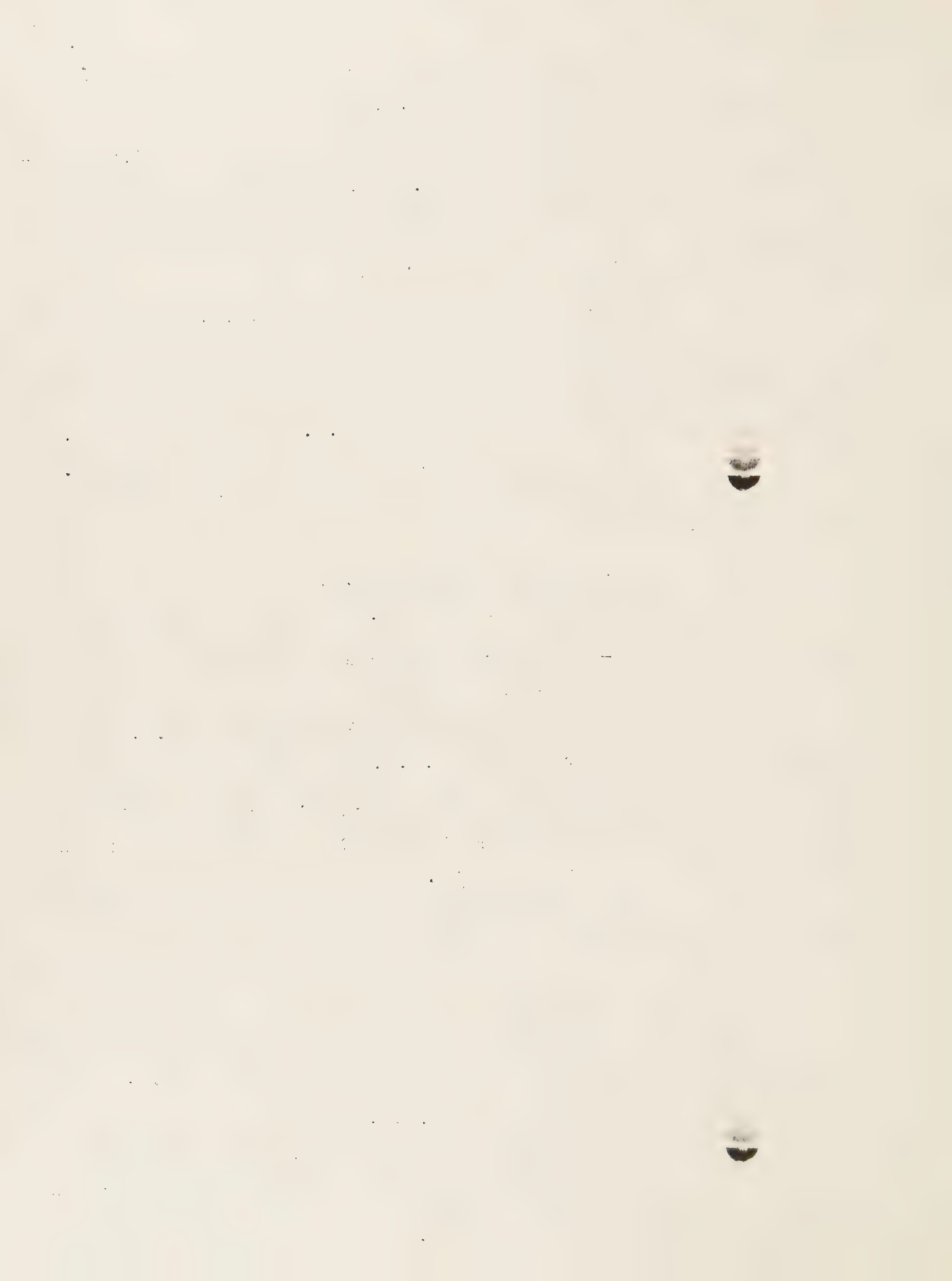
2^o/ - La lyophilisation est actuellement le seul procédé permettant l'utilisation du B.C.G. en zone tropicale. Plus le degré d'humidité est bas, plus le produit est stable. Le glutamate de sodium constitue le meilleur stabilisateur à la lyophilisation.

3^o/ - L'utilisation du B.C.G. en zone tropicale pose un certain nombre de problèmes :

a) - Transport du fabricant au Centre National de Stockage

Ne se pose pas au Sénégal car l'I.P. de DAKAR prépare le B.C.G.

Pour les autres pays d'Afrique il doit se faire par AVION et à une température inférieure à 6°C.



b) - Le Stockage

Doit se faire constamment à une température inférieure à 6°C de préférence à - 20°C.

c) - Le transport du vaccin par les équipes de vaccination se fait dans des congélateurs.

Au total le B.C.G. pose le problème d'une chaîne de froid.

4 - La date limite d'utilisation ne devra pas être postérieure de plus de 12 mois à la date de la dernière épreuve d'activité satisfaisante (numération des particules cultivables) à condition que le vaccin ait été constamment gardé à la température de stockage spécifiée.

5- Le B.C.G. reconstitué doit être utilisé dans les 5 heures qui suivent.

LE VACCIN ANTI - RABIQUE

THE
LIBRARY OF THE
MUSEUM OF MODERN ART
1000 MUSEUM AVENUE
NEW YORK, N. Y. 10028

Le vaccin préparé à l'INSTITUT PASTEUR de DAKAR
l'est :

- d'une part à partir de la souche LOUIS PASTEUR de PARIS (LPP) entretenue sur cerveau de lapin;
- d'autre part à partir de la souche LOUIS PASTEUR de SAIGON (LPS) également entretenue sur cerveau de lapin.

1^o- Le vaccin anti-rabique liquide

Jusqu'en 1965 l'I.P. de DAKAR préparait le vaccin anti-rabique liquide qui est une suspension à 5% de cerveau de mouton traité par le phénol à 1%. or on estimait que, conservé à + 4°C, un tel vaccin n'est plus valable au-delà de 3 mois.

Exposé à 37°C pendant 14 heures ce vaccin perdait ses propriétés immunisantes.

Les conditions climatiques régnant en Afrique, la précarité et la lenteur des moyens de transport, le laisser-aller traditionnel rendaient aléatoire l'efficacité du vaccin anti-rabique liquide. C'est pourquoi dès 1963 et suite aux travaux de SELIMOV, HABEL et SUREAU, l'I.P. de DAKAR s'est orienté vers la mise au point d'un vaccin anti-rabique lyophilisé.

2^o- Le vaccin anti-rabique lyophilisé

Il s'agit d'un vaccin qui, au moment de sa lyophilisation contient :

- matière cérébrale (de mouton traitée soit par la LPP soit par la LPS) = 10 %
- gélatine = 0,5 %

- saccharose : 7,5 %

- phénol : 0,5 %

en eau physiologique tamponnée phosphate M/400.

Le vaccin lyophilisé titre $10^{2,5}$ LD₅₀ souris.

Le vaccin est inactivé par le formol soit totalement à 37°C (vaccin type Semple) soit partiellement à + 22°C (vaccin type Fermi).

Depuis 8 mois l'I.P. de DAKAR fabrique aussi le vaccin anti-rabique inactivé par la propiolactone.

Les épreuves de thermostabilité pratiquées sur la souche LPP ont été les suivantes :

a) chauffage à 37°C.

1er essai : Test de HABEL à la fin de la préparation du lot = 4,98 log, après 2 mois à + 4°C et 7 jours à 37°C : 4,48 log.

2ème essai : Test de HABEL à la fin de la préparation = 4,68 log; après 2 mois à 37°C : 3,40 log.

b) conservation à + 4°C

1er essai : Test de HABEL à la fin de la préparation : 4,98 log; après 2 mois à + 4°C : 5,27 log.

2ème essai : Test de HABEL à la fin de la préparation : 4,81 log; après 13 mois à + 4°C : 5,27 log.

3ème essai : Test de HABEL à la fin de la préparation : 4,25 log; après 18 mois à + 4°C : 4,24 log et après 3 ans et 4 mois à + 4°C = 3,44 log.

c) Transport en pays chauds

Après avoir fait DAKAR-BRAZAVILLE - DAKAR, soit 6 à 8 jours de voyage, sans réfrigération et par des températures atteignant parfois et dépassant même 40°C, le vaccin a vu son titre baisser de 0,78 log.

3°- En conclusion

a) Le vaccin anti-rabique liquide, perdant ses propriétés immunisantes au bout de 14 heures d'exposition à 37°C, n'est pas adapté aux températures tropicales.

b) Le vaccin anti-rabique de l'I.P. de DAKAR est un vaccin lyophilisé contenant 10% d'humidité résiduelle. Il est d'une thermostabilité très appréciable.

Son transport, de DAKAR à un autre pays d'Afrique, peut se faire sans conservation au froid, à condition que la durée du voyage n'excède pas une semaine. En effet le vaccin n'est plus efficace au-delà de 7 jours à 37°C.

Le stockage du vaccin doit se faire à + 4°C. Dans de telles conditions sa durée limite de conservation est d'un an .

Le vaccin reconstitué doit être utilisé immédiatement.

AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION

PUBLISHED WEEKLY

CHICAGO, ILL., U.S.A.

VOLUME 10

1917

NUMBER 1

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

REPORTS

REVIEWS

NOTES

LETTERS TO THE EDITOR

OBITUARY

ANNOUNCEMENTS

INDEX

ADVERTISING RATES

Subscription prices

Single copies

Entered as second-class

Postpaid

Copyright

LE VACCIN CONTRE LA ROUGEOLE

I - I N T R O D U C T I O N

Il s'agit du vaccin vivant-atténué

- soit par la chaleur, à 22°C, en présence de phénol, c'est le type Fermi ;
- soit par la chaleur, à 37°C, en présence de phénol, c'est le type Semple ;
- soit enfin par la bêta-propiolactone

D'assez nombreuses études ont précisé la corrélation existant entre le taux de séroconversion et la dose individuelle moyenne de vaccin suratténué administré.

Dés 1962 MARKHAM avait signalé que les doses de vaccin de l'ordre de 100 TCID50 suffisaient pour obtenir un taux élevé de séroconversion. Mais en pratique courante, pour éviter des résultats médiocres, la dose à injecter doit être supérieure. L'expérience a montré que lorsqu'on utilise des techniques permettant l'injection du vaccin sous un volume de 0,5 ml, il est possible de réduire la dose individuelle à 250-500 DITC50. Par contre, utilisant un injecteur automatique dans différents essais, BAYLET et COLL. (1) on dû revenir à des doses voisines de 850-1000 DITC50 pour obtenir en campagne de masse des résultats satisfaisants, 1000 DITC50 représentant d'ailleurs la dose classiquement conseillée.

La plupart des vaccins vivants utilisés en Afrique Noire titrent de $10^{3,8}$ à 10^4 DITC50 par 0,5 ml soit entre 6000 et 10.000 DITC50 par 0,5 ml.

II - DE LA STABILITE DU VACCIN ANTI-ROUGEOLE

Tous les vaccins sont particulièrement fragiles et instables dans leur formule actuelle. Quelques essais expérimentaux, donnés à titre d'exemple, le prouvent éloquemment.

I) Titre en log du nombre de virus de 3 vaccins soumis à une température de 40°C pendant un temps variable (Atlanta).

TEMPS (EN HEURES)	TYPE DE VACCIN		
	SCHWARTZ	EDMONSTON	EDMONSTON
		PFIZER ^R	MERK
24	3,5	3,1	2,5
48	3,1	2,5	2,8
72	2,1	1,8	1,1
96	1,8	2,1	1,5
120	1,1	1,5	1,5

TABLEAU I = Titre de 3 vaccins soumis à une température de 40°C pendant un temps variable (Atlanta).

Ainsi, au bout de 120 heures d'exposition continue à une température de 40°C, les vaccins SCHWARTZ, EDMONSTON PFIZER et EDMONSTON MERK ont vu leur titre baisser dans un rapport voisin de 3/1.

2) GREIFF et RIGHTSEL (2) ont établi les courbes de dégradation thermique du vaccin morbilleux lyophilisé (voir courbe I).

- à 45°C effondrement du titre de 10 log décimaux en 3 jours.
- à 28°C perte d'un log en 5 jours
- à 4°C " " " " 2 mois
- à 20°C " " " " 3 ans

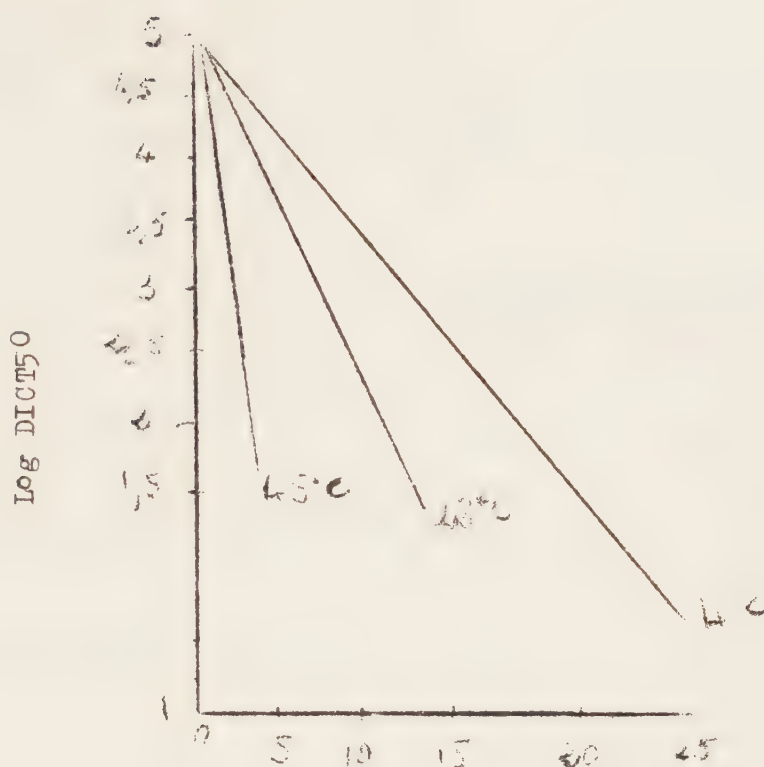


FIGURE I = Comportement du vaccin contre la rougeole aux températures de 45, 28, 4 et - 20°C

(Suspension de virus en milieu quelconque avec un protecteur-humidité 1%).

(D'après D. GREIFF ET W.A. RIGHTSEL)

3) Les titrages effectués sur le vaccin SCHWARTZ par les laboratoires PITMAN - MOORE ont donné les résultats suivants (tableau 2).

	: LOG IO TCID50/0,5ml :		: PERTE EN :	
	: :		: LOG :	
a - 12 lots exposés pendant 7 jours à 20-25°C	: 3,58	- 3,37	: 0,21	:
b - 3 lots exposés pendant 4 jours à 37°C	: 3,8	- 2,56	: 1,24	:
c - 3 lots exposés pendant 7 jours à 37°C	: 3,8	- 1,9	: 1,82	:

TABLEAU 2 = Titrage effectué sur le vaccin SCHWARTZ à différentes températures (d'après PITMAN-MOORE)

4) A l'Institut Mérieux, TRIAU et NICOLES signalent une perte de 1 log après 7 jours de conservation du vaccin lyophilisé à 37°C et après 14 jours à une température de 24°C.

5) Le Dr. LOURIE (3) ayant soumis des échantillons de vaccin anti-rougeole à des températures variables, pendant des temps variables, constate que :

- "Conservé à une température inférieure à 29°C, le vaccin reste viable pendant une semaine";

- Dans une boîte isotherme exposée au soleil, il peut être conservé pendant 4 jours .

6) La courbe 2 et la courbe 3 (U.S.A.I.D) montrent clairement :

- qu'à 4°C ainsi qu'à 22°C le titre du vaccin anti-morbilleux (souche SCHWARTZ) n'est pratiquement pas modifié au bout du 7ème jour.

1. The first part of the paper is devoted to the study of the

properties of the function $f(x)$ defined by

$$f(x) = \frac{1}{x} \int_0^x f(t) dt$$

2. In the second part, we consider the case when

3. The third part of the paper is devoted to the study of the

4. In the fourth part, we consider the case when

5. The fifth part of the paper is devoted to the study of the

6. In the sixth part, we consider the case when

7. The seventh part of the paper is devoted to the study of the

8. In the eighth part, we consider the case when

9. The ninth part of the paper is devoted to the study of the

10. In the tenth part, we consider the case when

11. The eleventh part of the paper is devoted to the study of the

12. In the twelfth part, we consider the case when

13. The thirteenth part of the paper is devoted to the study of the

14. In the fourteenth part, we consider the case when

15. The fifteenth part of the paper is devoted to the study of the

16. In the sixteenth part, we consider the case when

17. The seventeenth part of the paper is devoted to the study of the

18. In the eighteenth part, we consider the case when

19. The nineteenth part of the paper is devoted to the study of the

20. In the twentieth part, we consider the case when

1. The first part of the paper is devoted to the study of the

2. In the second part, we consider the case when

3. The third part of the paper is devoted to the study of the

4. In the fourth part, we consider the case when

5. The fifth part of the paper is devoted to the study of the

6. In the sixth part, we consider the case when

7. The seventh part of the paper is devoted to the study of the

8. In the eighth part, we consider the case when

9. The ninth part of the paper is devoted to the study of the

10. In the tenth part, we consider the case when

11. The eleventh part of the paper is devoted to the study of the

12. In the twelfth part, we consider the case when

13. The thirteenth part of the paper is devoted to the study of the

14. In the fourteenth part, we consider the case when

15. The fifteenth part of the paper is devoted to the study of the

16. In the sixteenth part, we consider the case when

17. The seventeenth part of the paper is devoted to the study of the

18. In the eighteenth part, we consider the case when

19. The nineteenth part of the paper is devoted to the study of the

20. In the twentieth part, we consider the case when

21. The twenty-first part of the paper is devoted to the study of the

22. In the twenty-second part, we consider the case when

23. The twenty-third part of the paper is devoted to the study of the

24. In the twenty-fourth part, we consider the case when

25. The twenty-fifth part of the paper is devoted to the study of the

26. In the twenty-sixth part, we consider the case when

27. The twenty-seventh part of the paper is devoted to the study of the

28. In the twenty-eighth part, we consider the case when

29. The twenty-ninth part of the paper is devoted to the study of the

30. In the thirtieth part, we consider the case when

31. The thirty-first part of the paper is devoted to the study of the

32. In the thirty-second part, we consider the case when

33. The thirty-third part of the paper is devoted to the study of the

34. In the thirty-fourth part, we consider the case when

35. The thirty-fifth part of the paper is devoted to the study of the

36. In the thirty-sixth part, we consider the case when

37. The thirty-seventh part of the paper is devoted to the study of the

38. In the thirty-eighth part, we consider the case when

39. The thirty-ninth part of the paper is devoted to the study of the

40. In the fortieth part, we consider the case when

41. The forty-first part of the paper is devoted to the study of the

42. In the forty-second part, we consider the case when

43. The forty-third part of the paper is devoted to the study of the

44. In the forty-fourth part, we consider the case when

- qu'aux températures de 30°C, 36°C et 40°C, l'efficacité du vaccin devient douteuse respectivement au bout du 4ème jour, de la 60ème heure et du 2ème jour.

7) Le tableau 4 (U.S.A.I.D) étudie le comportement de 4 lots de vaccins placés pendant les périodes variant de 0 à 24 mois à des températures allant de 2 à 37°C.

ON NOTE QUE :

- après 6 mois d'exposition à 2 - 8°C la perte en log (entre 0,1 et 0,5) permet encore l'utilisation des vaccins,
- après 4 semaines à 37°C par contre cette perte est si importante que l'efficacité du vaccin en devient douteuse.

Ainsi un vaccin titrant au départ $10^{3,8}$ DITC50 perd à priori :

- après un temps de stockage de 6 mois à 10°C - au Centre de Production ou au Centre de Distribution 0,3 log.
- après transport à une température comprise entre 0 et 4°C pendant une dizaine de jours = 0,5 log. Il titre alors $10^{3,2}$ log 10 soit 1500 DITC50.
- après reconstitution et maintien à 4°C son titre sera voisin de $10^{3,1}$ soit 1200 DITC50, dose très proche de la dose individuelle nécessaire à une bonne immunisation.

La marge de sécurité paraît donc assez faible et toute faute dans la conservation du vaccin risque d'entraîner une perte en virus telle que le vaccin sera inefficace au moment de la vaccination.

1. The first part of the paper is devoted to a general discussion of the problem of the existence of solutions of the system of equations

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y, z), \quad \frac{dy}{dt} = g(x, y, z), \quad \frac{dz}{dt} = h(x, y, z),$$

where f, g, h are continuous functions of x, y, z .

2. In the second part we consider the case when the functions f, g, h are linear in x, y, z .

3. In the third part we consider the case when the functions f, g, h are quadratic in x, y, z .

4. In the fourth part we consider the case when the functions f, g, h are cubic in x, y, z .

5. In the fifth part we consider the case when the functions f, g, h are quartic in x, y, z .

6. In the sixth part we consider the case when the functions f, g, h are quintic in x, y, z .

7. In the seventh part we consider the case when the functions f, g, h are sextic in x, y, z .

8. In the eighth part we consider the case when the functions f, g, h are septic in x, y, z .

9. In the ninth part we consider the case when the functions f, g, h are octic in x, y, z .

10. In the tenth part we consider the case when the functions f, g, h are nonic in x, y, z .

11. In the eleventh part we consider the case when the functions f, g, h are decic in x, y, z .

12. In the twelfth part we consider the case when the functions f, g, h are undecic in x, y, z .

13. In the thirteenth part we consider the case when the functions f, g, h are duodecic in x, y, z .

14. In the fourteenth part we consider the case when the functions f, g, h are tridecic in x, y, z .

15. In the fifteenth part we consider the case when the functions f, g, h are quattuordecic in x, y, z .

16. In the sixteenth part we consider the case when the functions f, g, h are quindecic in x, y, z .

17. In the seventeenth part we consider the case when the functions f, g, h are sexdecic in x, y, z .

18. In the eighteenth part we consider the case when the functions f, g, h are septendecic in x, y, z .

19. In the nineteenth part we consider the case when the functions f, g, h are octodecic in x, y, z .

20. In the twentieth part we consider the case when the functions f, g, h are novendecic in x, y, z .

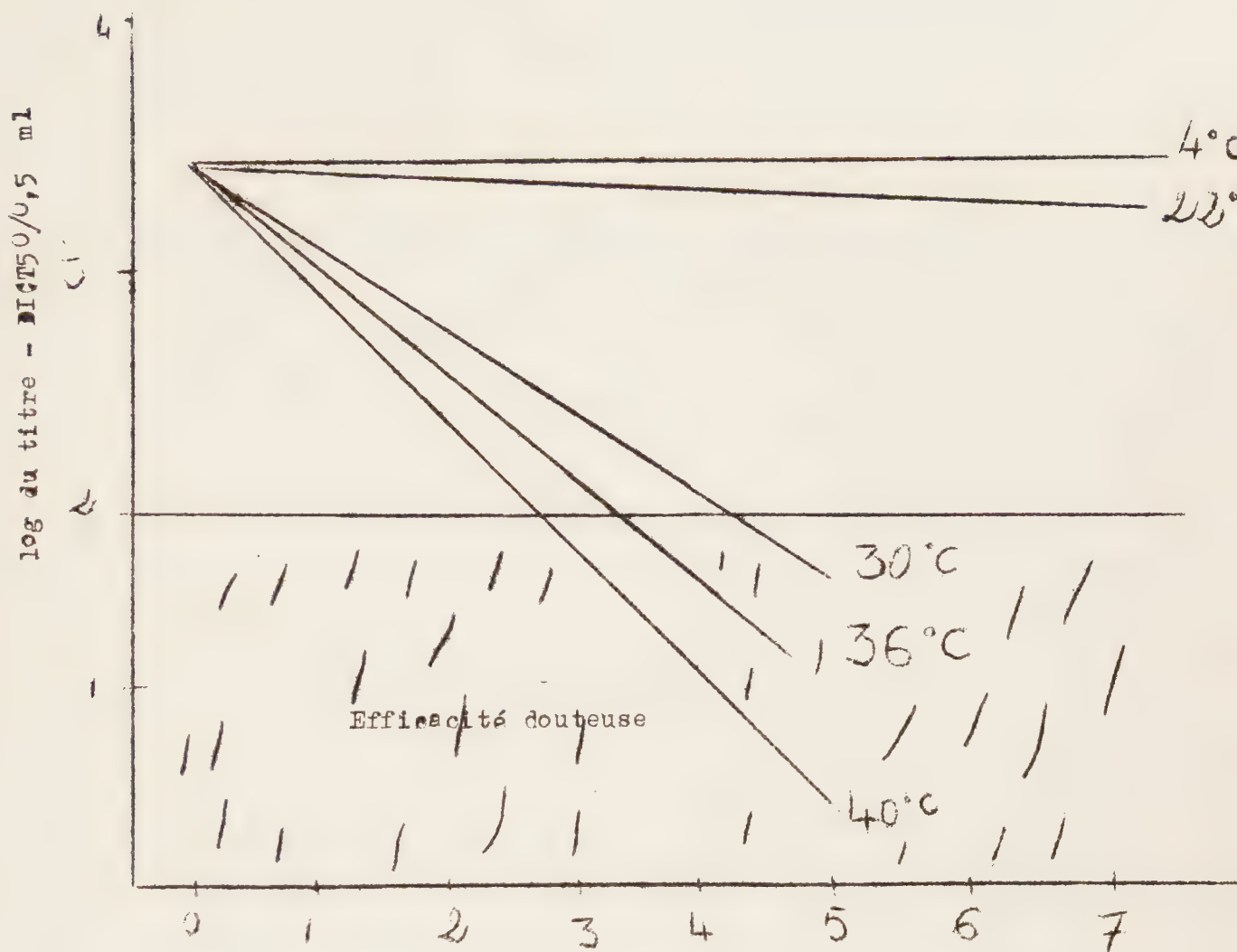


FIGURE 2 = Stabilité du vaccin anti-morbillieux lyophilisé
souche SCHWARTZ (U.S.A.I.D)

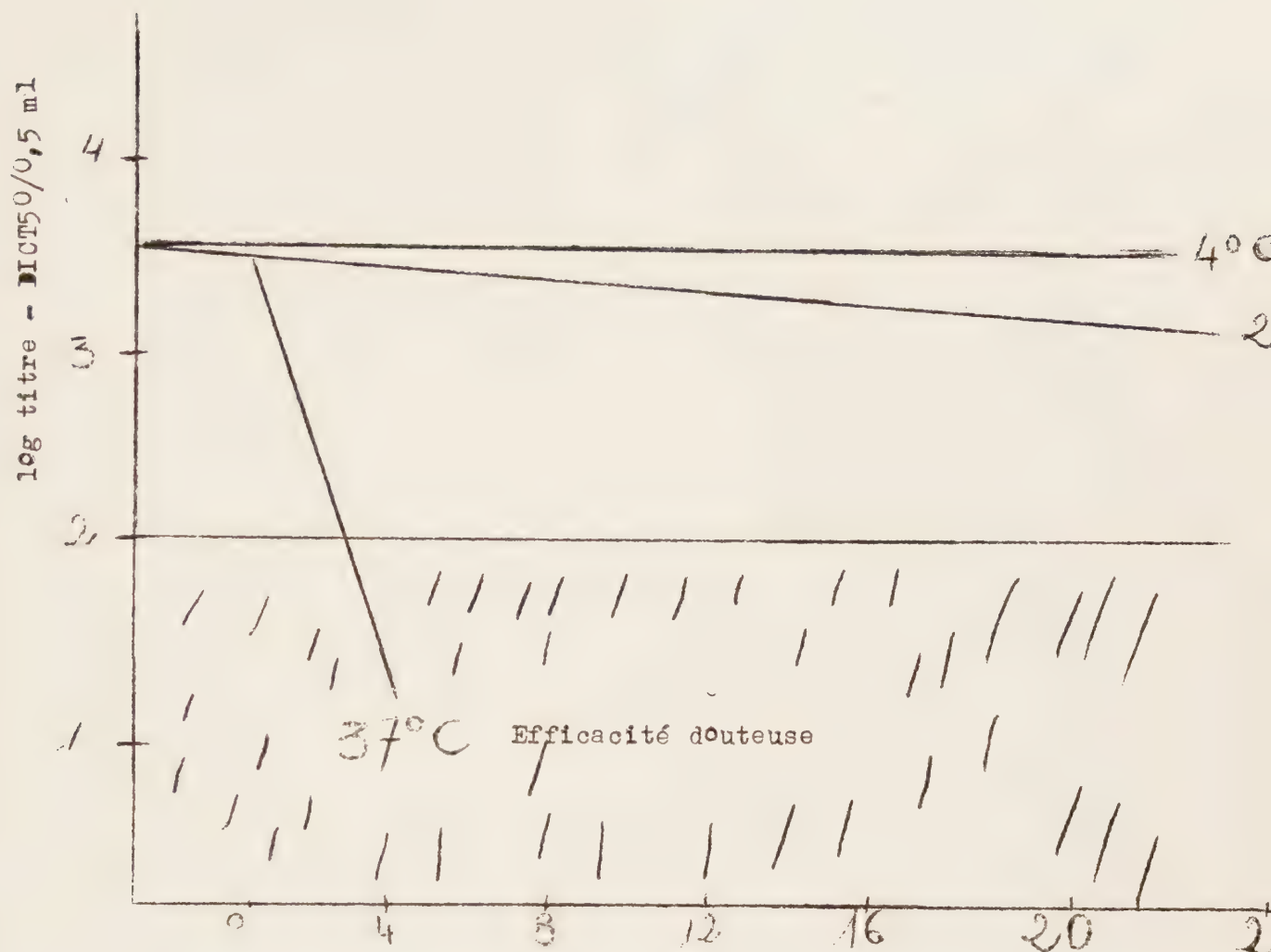


FIGURE 3 - Stabilité du vaccin anti-morbillieux - souche Schwartz-reconstitué (U.S.A.I.D)

DURÉE D'EXPOSITION	LOT N° 900 39	LOT 900 36	LOT 900 47	LOT 900 44
J = 0	3,2	3,1	3,3	2,7
24 H	4,3			
48 H	2,3		2,3	2,5
120 H	2,2		2,2	2,6
1 SEMAINE	2,7	2,7	2,4	2,4
2 SEMAINES	2,5	2,6	2,2	2,4
4 SEMAINES	2,9	2,1	2,9	2,2
2 MOIS	3,2	2,8	2,4	2,5
3 MOIS	3,2	2,9		3,6
6 MOIS	3	2,6		3,1
9 MOIS	2,9	2,2		2,0
12 MOIS	2,6	2,4		3,1
15 MOIS	2,8	2,5		2,8
21 MOIS	2,3	1,8		2,2
24 MOIS	2,8	2,4		2,9

TABLEAU 4 (U.S.A.I.D) = Stabilité à la chaleur du vaccin vivant atténué.

Les titres sont exprimés en log IO TCID₅₀/0,1 ml.

Ces différentes expériences illustrent donc la fragilité du vaccin anti-rougeoleux vivant atténué lyophilisé.

QU'EN EST - IL MAINTENANT DU VACCIN RECONSTITUE ?

Après sa reconstitution la durée de vie du vaccin anti-morbilleux est très courte.

- à 37°C le vaccin reconstitué perd plus de 2 log en moins de 4 heures de temps.
- à 22°C la perte est de 0,5 log en 4 heures.
- à 4°C elle est de 0,2 log en 24 heures.

TRIAU et NICOLES ont donné pour le vaccin SCHWARTZ lyophilisé reconstitué sous forme liquide et gardé au réfrigérateur à 4°C les résultats suivants (tableau 3) :

HEURES	TITRE (EN LOG 10 DITC50/0,5 ml)	CONTROLE	PERTE EN :
			VIRUS :
			(EN LOG :
			10 DITC50/
			0,5 ml) :
24	2,7	2,8	01 :
48	3,2	3,2	0 :
32	2,8	2,8	0 :

TABLEAU 3 = Dégénération du vaccin lyophilisé reconstitué à 4°C.

(d'après TRIAU et NICOLES)

III - EN C O N C L U S I O N

I².- On admet qu'un vaccin titrant $10^{3,8}$ à 10^4 DITC50 par 0,5 ml peut perdre un log décimal en un an de conservation à -10°C et qu'il est encore utilisable, apportant 600 à 1000 DITC50 par injection.

En fait, à une température de -10°C le vaccin est relativement stable et la perte en virus (1 log) n'est pas incompatible avec son utilisation au bout de 3 ans.

Par contre, à 0°C ou à 4°C le titre en virus baisse d'un log 10 en 6 et 2 mois. Il est donc nécessaire que le vaccin soit conservé à une température inférieure à -20°C . C'est d'ailleurs ce que recommande l'O.M.S dans son rapport technique 329.

2²/- Des précautions particulières doivent être prises au cours des expéditions, du stockage et de la distribution.

a)- Au cours de l'expédition, du fabricant au Centre National de Stockage.

Le vaccin est expédié par avion et un télégramme précise son heure d'arrivée. Il est accueilli à l'aéroport.

La durée du voyage est donc très courte (quelques heures de NEW-YORK à DAKAR ou de PARIS à DAKAR). Dans de telles conditions et compte tenu de la vitesse de dégradation du vaccin aux différentes températures (il perd 3 log en 3 jours à 45°C , 1 log en 2 à 4 jours à 37°C , 1 log en 5 j. à 30°C), celui-ci est encore certainement efficace à son arrivée et ce, même s'il a voyagé à la même température que les passagers. Mais le vaccin n'est pas utilisé tout de suite et sur place. Il est acheminé sur des centres éloignés (avant ou après stockage, peu importe) qui, à leur tour, le distribuent aux équipes mobiles.

Le vaccin subit donc, du fait de ces deux dernières opérations une nouvelle baisse de son titre. Son efficacité est devenue douteuse, sinon aléatoire.

C'est pourquoi le vaccin doit arriver au Centre National de Stockage sans que son titre ait été altéré par le voyage. Il est donc nécessaire qu'il ait été transporté à une température inférieure à 0°C, de préférence à - 10°C.

b) La conservation au Centre National de Stockage doit se faire à - 20°C.

c) Le transport du Centre National aux centres de distribution est, lui aussi, en principe, assuré par avion. Il sera de courte durée. Il faut cependant qu'il soit fait à une température inférieure à 0°C.

d) Une fois distribué aux équipes, celles-ci transportent le vaccin à bord de véhicules, dans des réfrigérateurs à pétrole ou mieux à gaz où il peut et doit être maintenu à une température inférieure à 0°C.

IL FAUT REMARQUER QUE :

- soumis à une température supérieure à 25°C, le vaccin est à priori inutilisable après un court trajet ;
- à une température de 20°C il peut encore être considéré comme viable au bout d'une semaine ;
- même une température de 0-4°C n'assure pas une stabilité acceptable durant un temps assez long pour permettre le déroulement d'une campagne de vaccination en zone tropicale.

3) La date limite d'utilisation du vaccin est, quant à elle, fonction de la dernière épreuve de viabilité. Elle ne saurait être postérieure de plus de 12 mois à celle-ci. Du reste elle figure sur l'étiquette du vaccin.

4) Tout vaccin reconstitué doit être maintenu à 4°C et utilisé le plus rapidement possible, à l'abri des rayons solaires. Sa durée de viabilité ne peut excéder 8 heures.

LE VACCIN ANTI - AMARIL

A DAKAR, sont utilisés :

- d'une part le vaccin préparé par l'I.P. de DAKAR
- d'autre part le vaccin I7 D ROCKFELLER, également préparé à DAKAR

1° - Le vaccin de l'Institut Pasteur de DAKAR

I) Généralités

La dose individuelle contient de 13.200 à 33.000 DMM lors de la préparation du vaccin. Celui-ci, au moment de son utilisation, doit comporter un minimum de 5.000 DMM car une partie seulement de la dose individuelle est absorbée à la suite de la scarification. Or l'O.M.S a fixé à - au moins - 500 le nombre de DMM qui doit effectivement pénétrer l'organisme pour assurer l'immunité.

Le contrôle de l'activité du vaccin de l'I.P. de DAKAR se fait soit par titrage de la virulence chez la souris blanche, soit par recherche des anti-corps protecteurs dans une population vaccinée.

2° - 2) Stabilité

Les premiers essais portant sur le vaccin desséché avaient montré qu'il conservait sa virulence intacte après avoir été maintenu pendant 26 jours à 37°C ou 60 jours à 26°C. En fait ces résultats devaient s'avérer trop optimistes et les titrages effectués plus récemment ont montré que l'activité du vaccin demeurerait satisfaisante pendant 15 à 21 jours à une température de 28°C.

En effet les contrôles pratiqués montrent que le vaccin subit une certaine perte d'activité au bout d'un mois à 28°C. Cette baisse s'accroît au cours du 2ème mois et parfois après 60 jours de telle sorte que la dose vaccinale individuelle n'est plus que de 120 à 130 DMM, quantité insuffisante pour qu'une inoculation par scarification soit capable, dans tous les cas, de conférer l'immunité.

Lorsque le vaccin subit l'action de températures plus élevées, la baisse d'activité est encore plus importante.

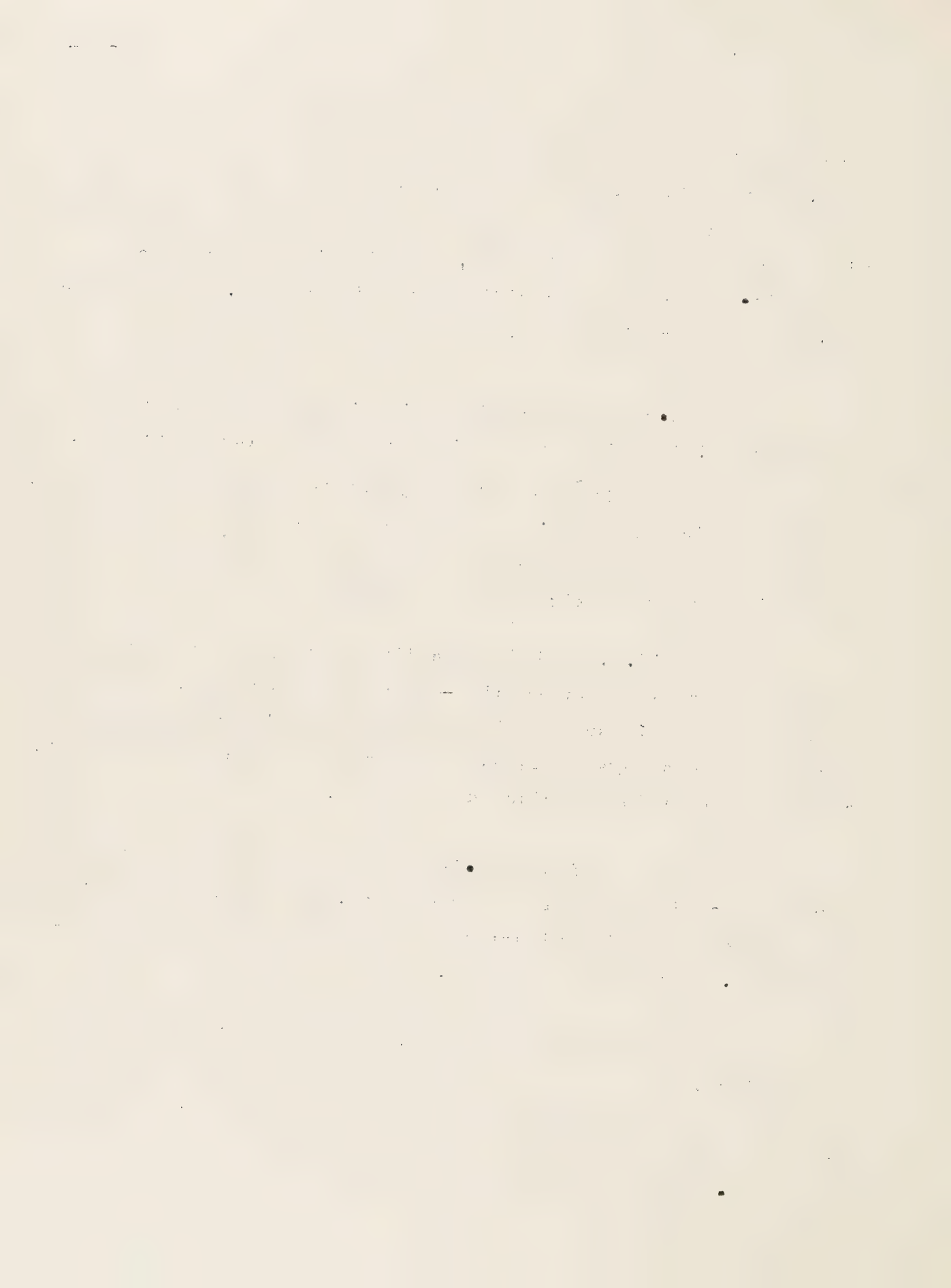
On voit donc qu'une exposition prolongée aux températures tropicales entraînera une perte d'activité du vaccin. Il est par conséquent nécessaire de limiter la durée de cette exposition au temps exigé par le transport.

L'I.P. a fixé à une dizaine de jours le délai maximum de transport du vaccin - à basse température. Ce délai de 10 jours paraît suffisant pour permettre l'exportation du vaccin vers des pays éloignés du Centre de Production (en particulier les pays de l'Afrique de l'Ouest).

Le délai de 2 mois fixé comme terme de validité après la sortie du Centre de Production, alors que les délais de transport sont inférieurs à 10 jours pour atteindre le destinataire, offre toute garantie.

Arrivé à destination, le vaccin doit être placé en glacière.

Le personnel chargé de la vaccination, peut utiliser le vaccin sans avoir recours à la conservation en glacière à condition que la durée de la campagne soit inférieure à 7 jours.



Le vaccin doit être conservé à l'abri de la lumière.

3) En conclusion

3) En conclusion

a) au moment de sa préparation, le vaccin de l'I.P. de DAKAR contient 13.200 à 33.000 DMM. Au moment de son utilisation il doit en contenir au moins 5000. Son activité est contrôlée soit par titrage de la virulence chez la souris blanche, soit par dosage des anti-corps protecteurs dans une population vaccinée.

b) des précautions particulières doivent être prises au cours des expéditions, du stockage et de la distribution du vaccin.

- au cours de l'expédition, de l'I.P. au Centre National de Stockage.

Pour le Sénégal il n'y a pas de problèmes car le vaccin est préparé à DAKAR.

Pour les autres pays d'Afrique, l'expédition se fait par avion et le délai du voyage ne peut excéder 10 jours, le vaccin étant à une température inférieure à 10°C.

- le stockage

La conservation se fait en glacière, à + 4°C.

- Une fois distribué, le vaccin peut être utilisé sans que l'on ait recours à une glacière, à condition de ne pas dépasser une semaine.

c) La date limite d'utilisation du vaccin ne peut excéder 2 mois après la fabrication et ce, à condition qu'il ait été constamment gardé à la température spécifiée (+ 4°C).

d) Le vaccin reconstitué doit être maintenu à l'abri de la lumière et utilisé de suite car il devient inefficace au bout d'une heure.

II - LE VACCIN I7D ROCKFELLER

I) Généralités

Il s'agit d'un vaccin fragile. Son titrage s'effectue en unités souris ou LD 50 correspondant à la quantité de vaccin qui, injectée par voie sous-cutanée à la souris adulte le tue en 25 jours.

2) Nous rapportons ci-après l'étude faite à DAKAR (I) de la thermostabilité de ce vaccin.

Cette étude porte sur 8 lots de vaccins I7D.

Après un séjour aux températures de - 20°C, + 5°C, + 22°C et 37°C pendant une semaine, deux semaines, 4 semaines, 6 semaines, 3 mois et 6 mois l'activité du vaccin a été mesurée par injection à la souris. On a ainsi pu constater que (Fig. I, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9)

- le vaccin peut être conservé à + 5°C pendant au moins 6 mois; est utilisable après 3 mois à 22°C et après 2 semaines à 37°C.

- l'adjonction de glutamate de sodium ne semble pas modifier la stabilité du vaccin.

4. The fourth part of the document discusses the implications of the findings. It suggests that the results have significant implications for the field of study and may lead to further research in this area.

5. The fifth part of the document concludes the study. It summarizes the key findings and provides a final statement on the importance of the research.

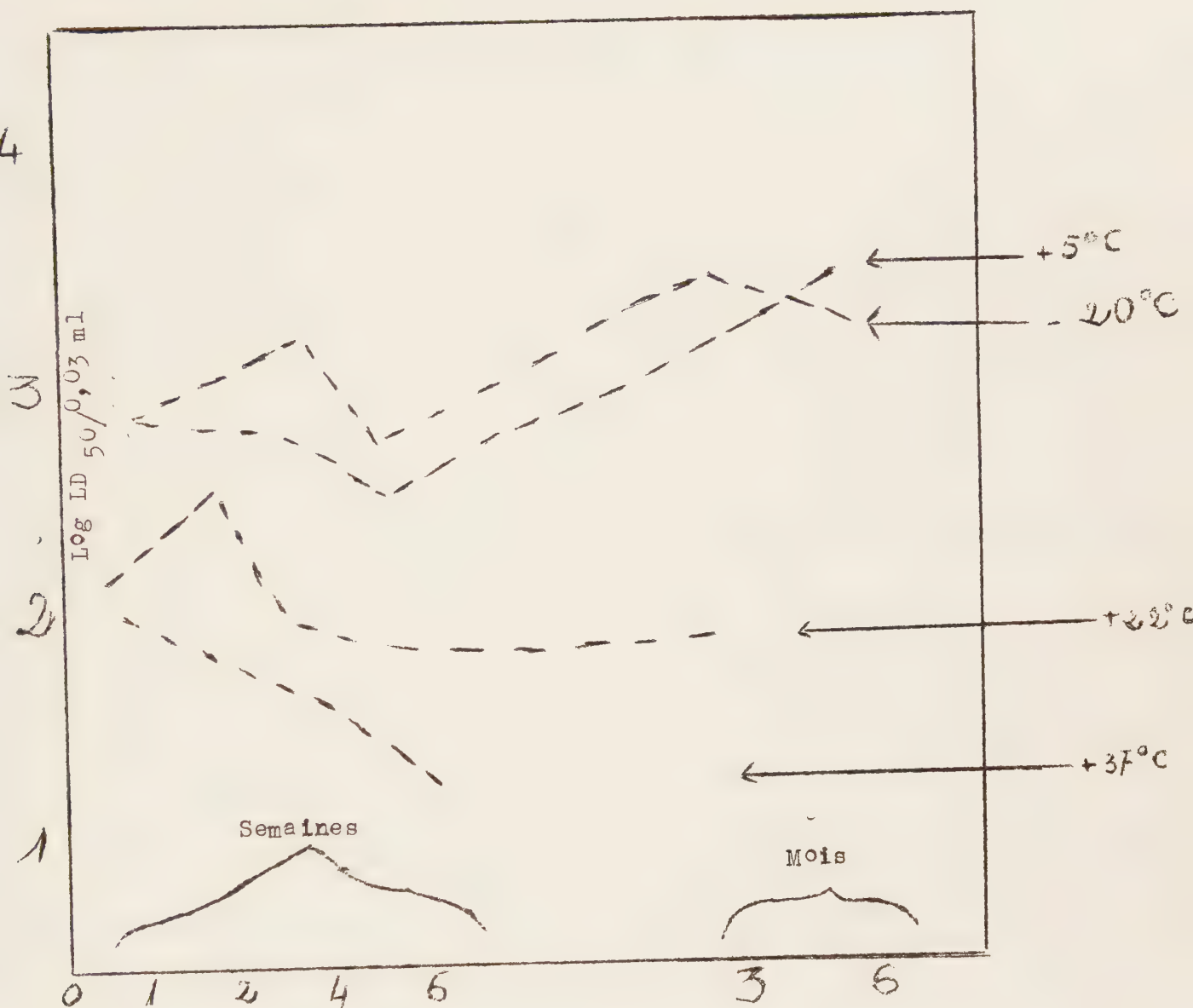


Durée de conservation (échelle logarithmique)

FIGURE I - Effet de la durée et de la température de conservation du vaccin sur le titre (vaccin N° I)

(d'après ROBIN Y.; ...)

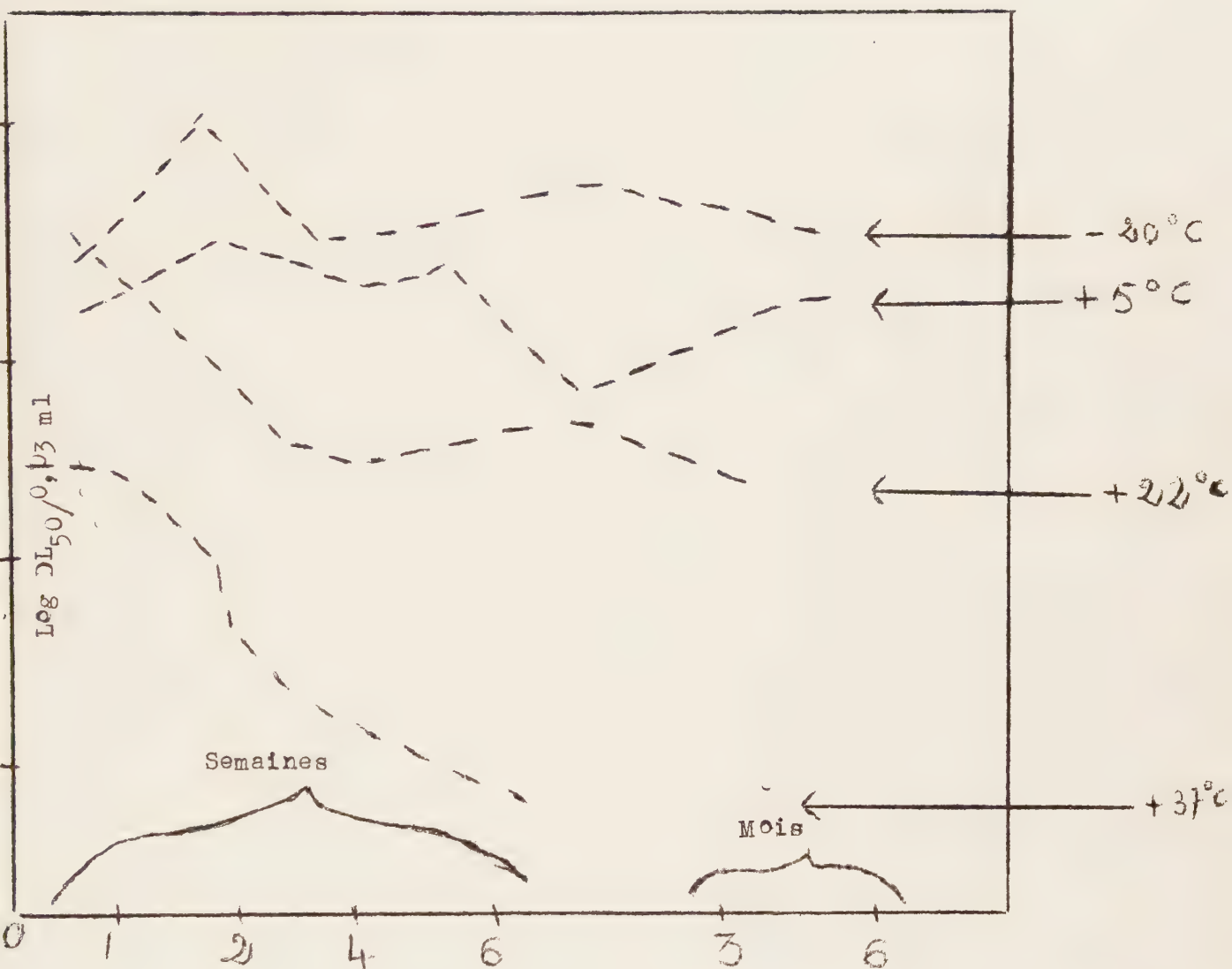




Durée de conservation (échelle logarithmique)

FIGURE 2 = Effet de la durée et de la température de conservation du vaccin sur le titre (vaccin N° 2)

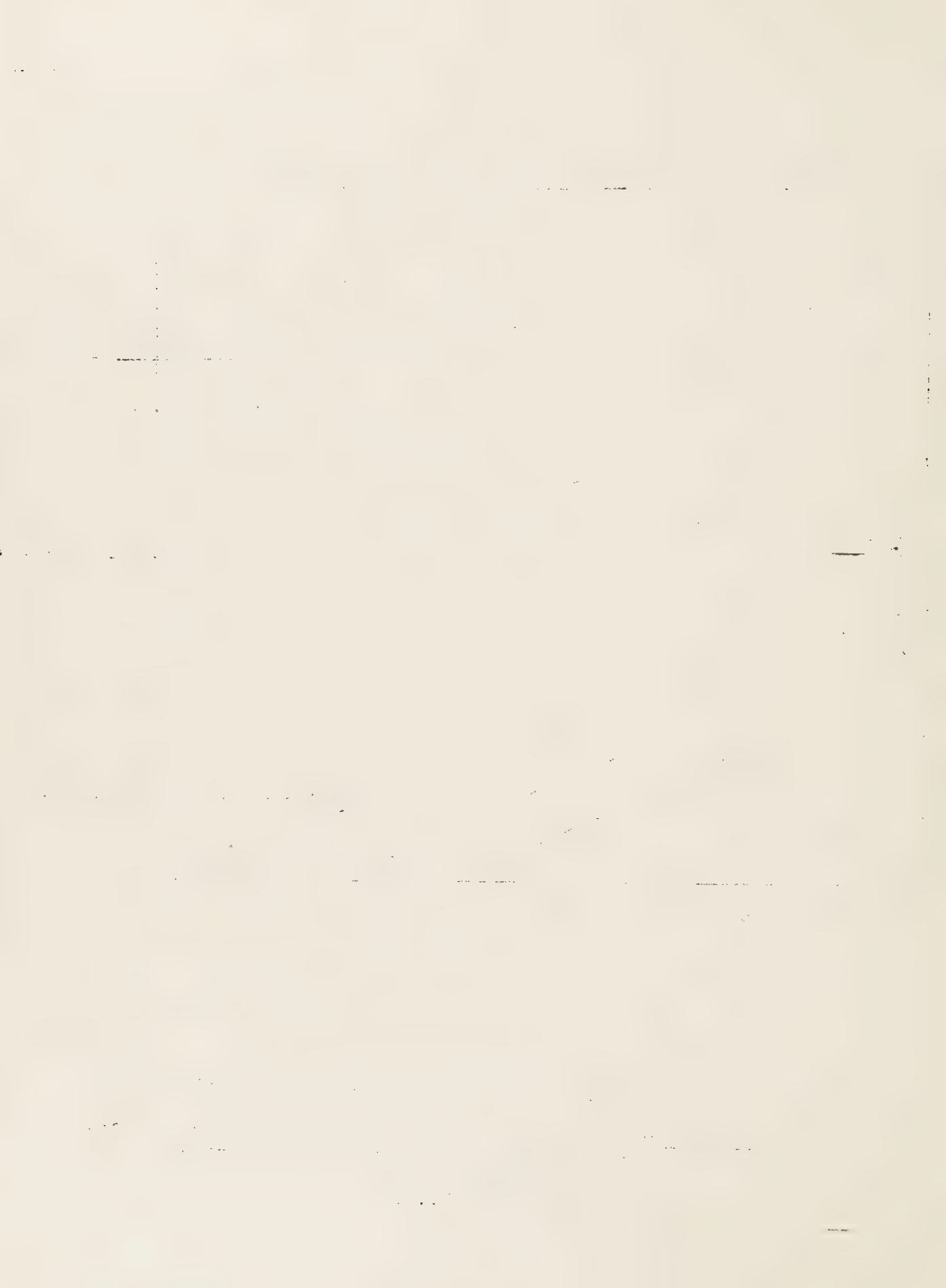
(d'après ROBIN Y.,...)

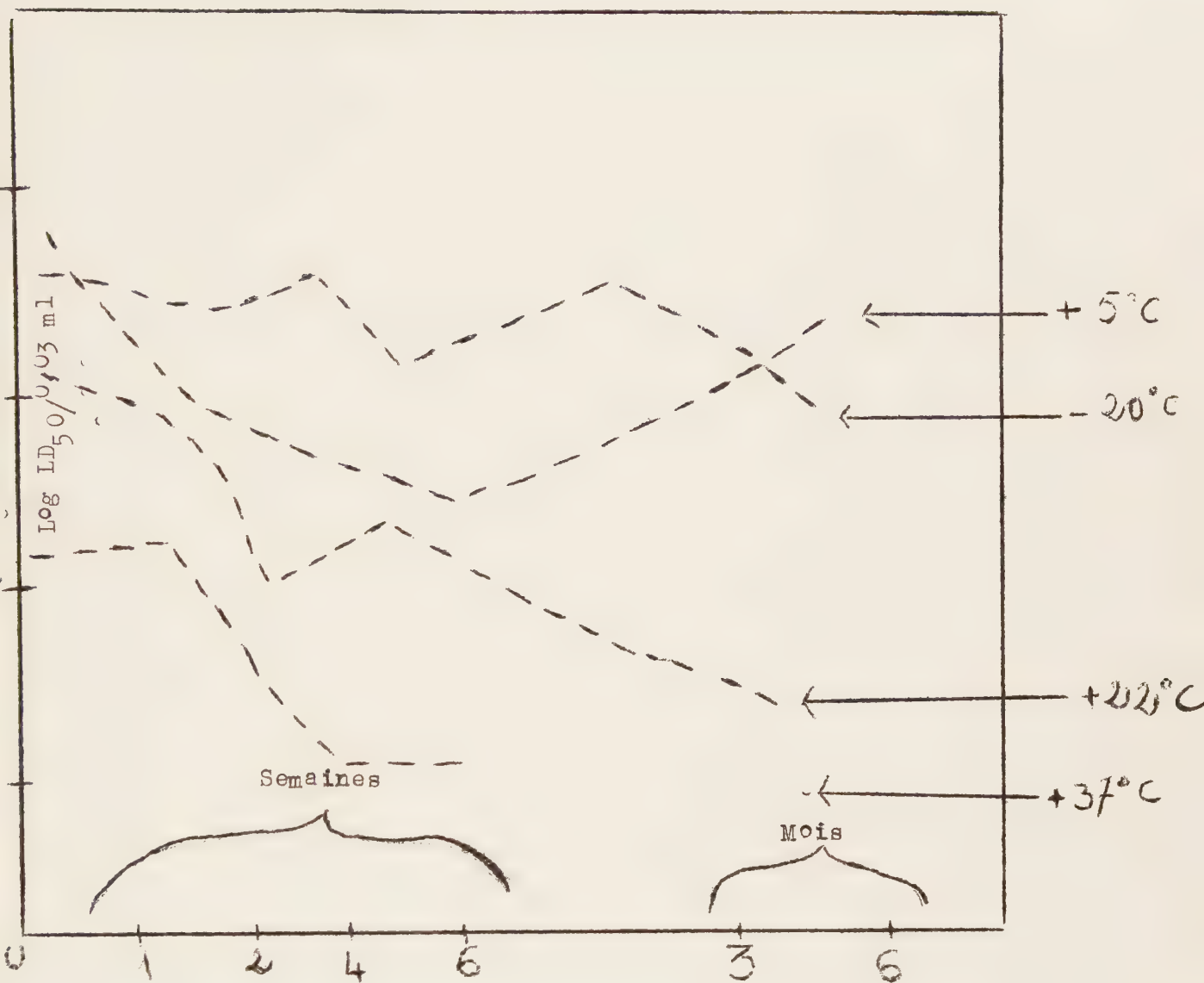


Durée de conservation (échelle logarithmique)

FIGURE 3 = Effet de la durée et de la température de conservation du vaccin sur le titre (vaccin N° 3)

(d'après ROBIN Y., ...)

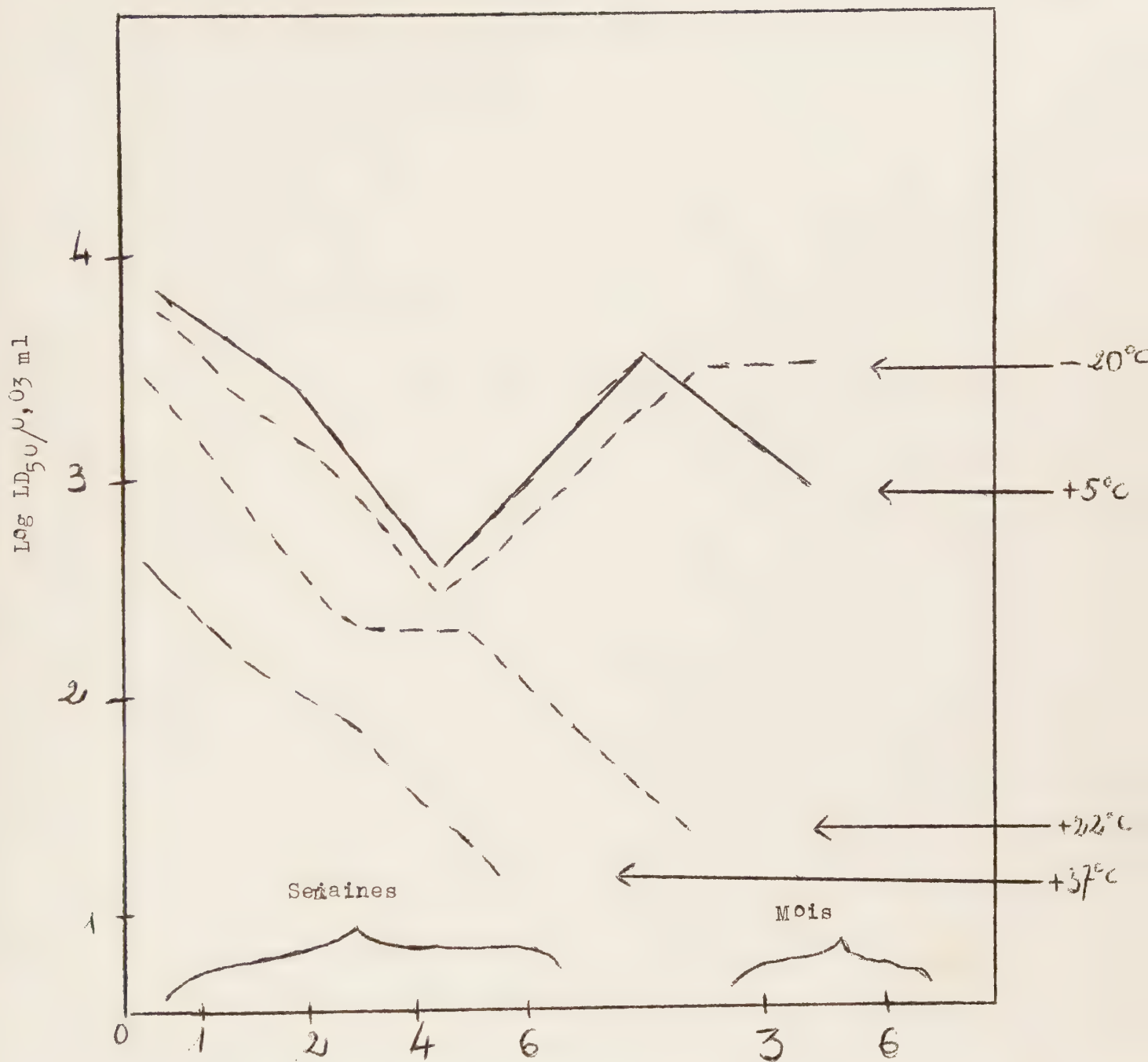




Durée de conservation (échelle logarithmique)

FIGURE 4 - Effet de la durée et de la température de conservation du vaccin sur le titre (vaccin N° 4)

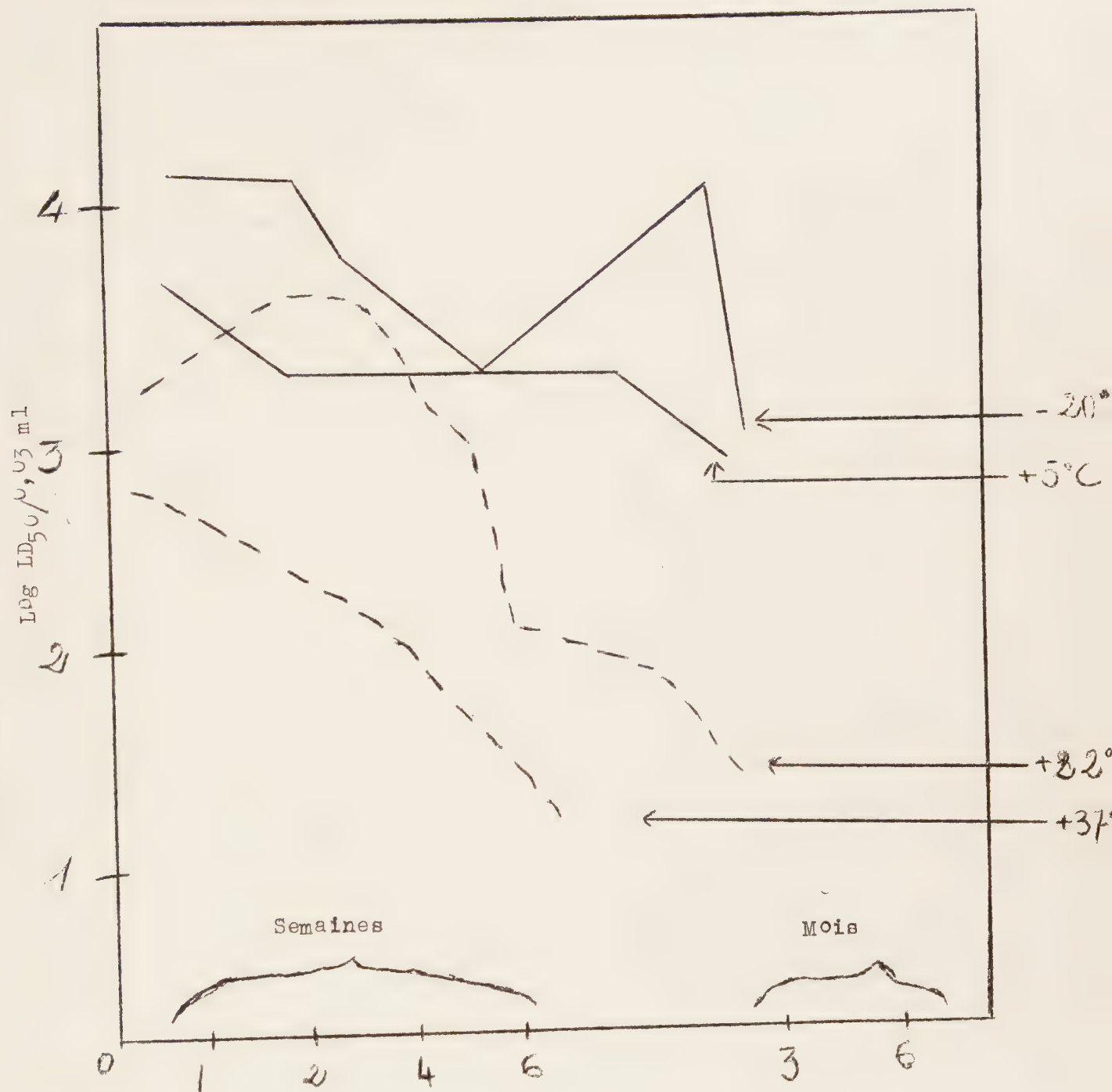
(d'après ROBIN Y., ...)



Durée de conservation (échelle logarithmique)

FIGURE 5 = Effet de la durée et de la température de conservation du vaccin sur le titre (vaccin N° 5)

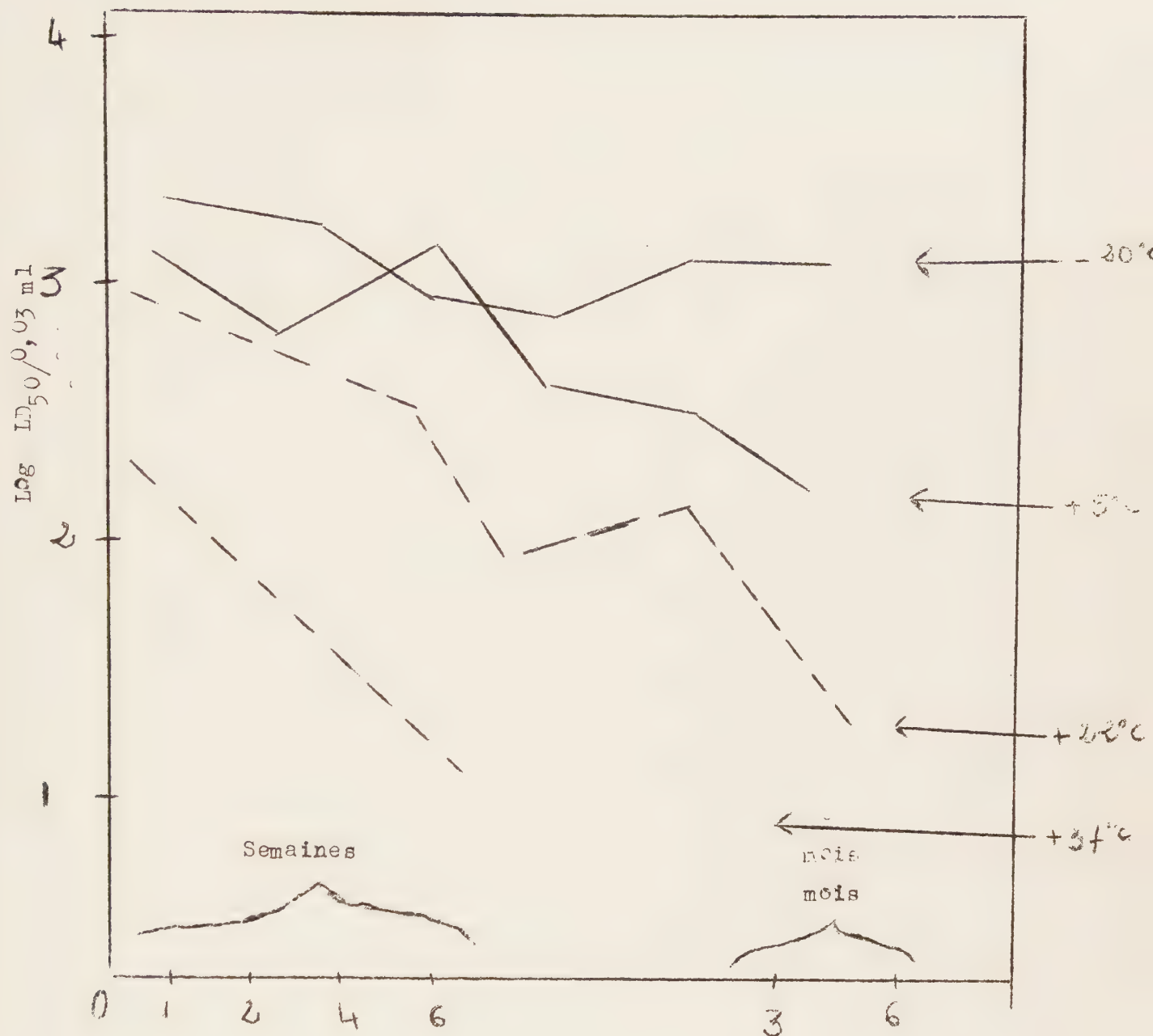
(d'après ROBIN Y.;...)



Durée de conservation (échelle logarithmique)

FIGURE 6 - Effet de la durée et de la température de conservation du vaccin sur le titre (vaccin N° 6)

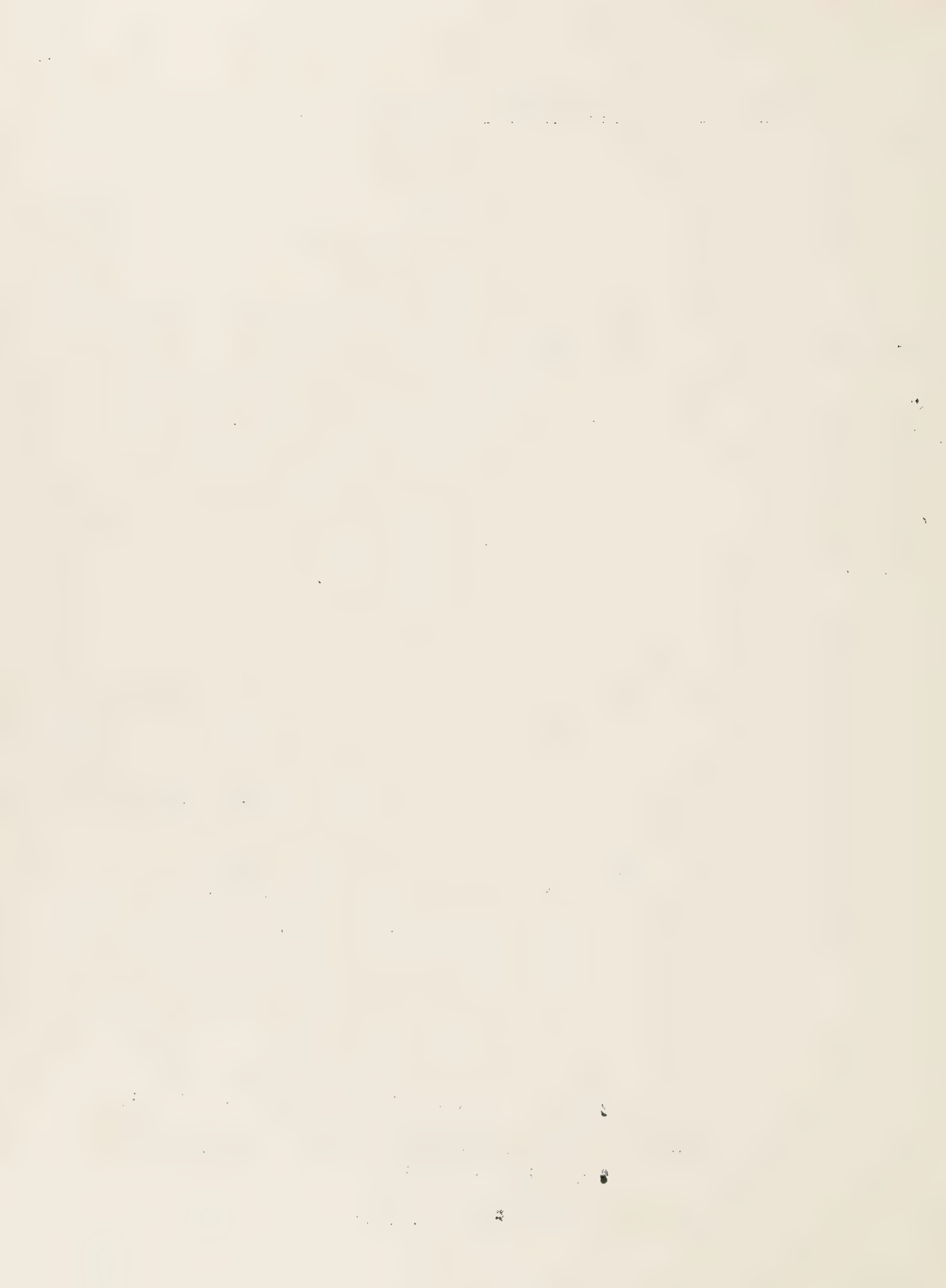
(d'après ROBIN Y., ...)

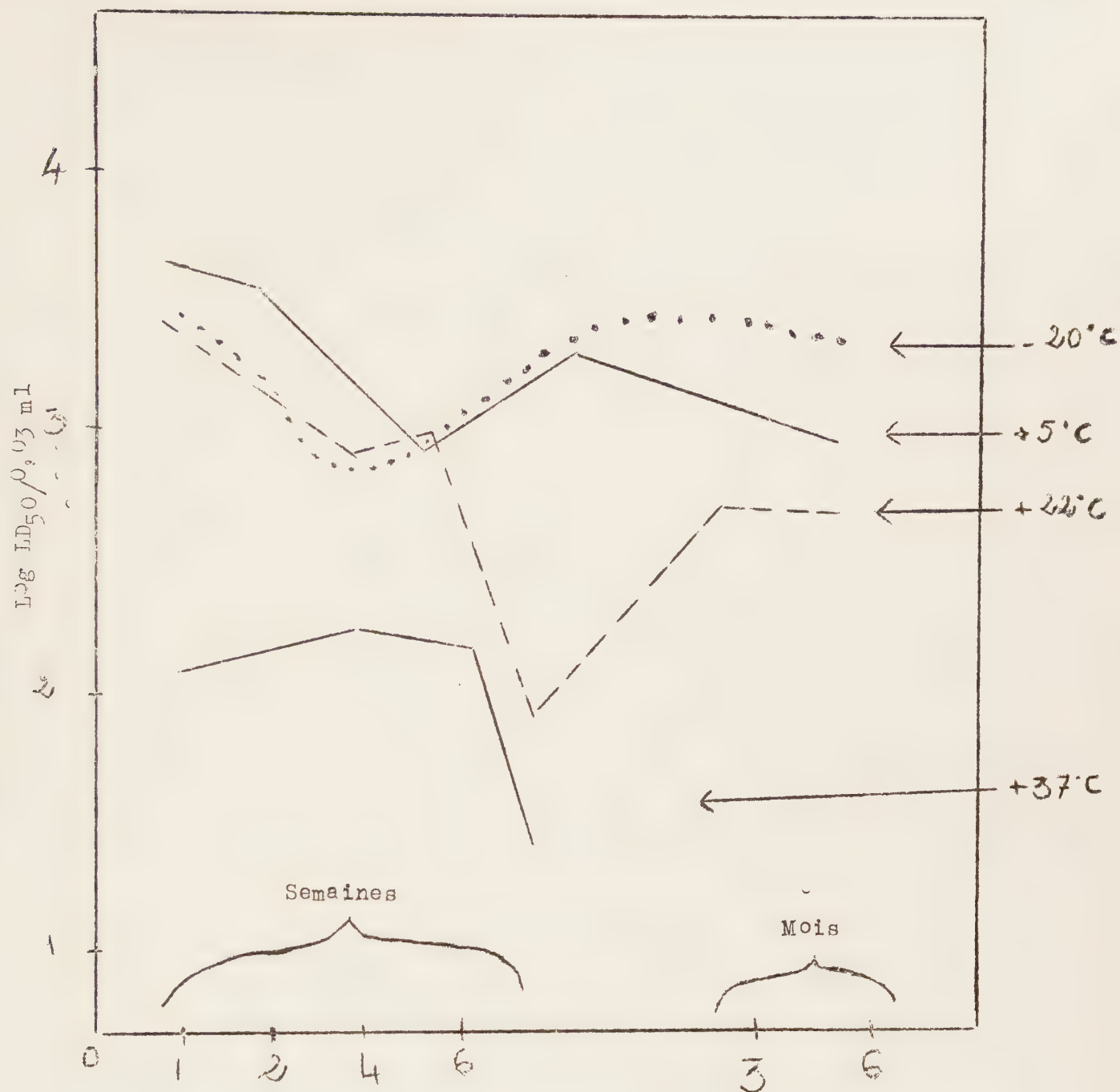


Durée de conservation (échelle logarithmique)

FIGURE 7 — Effet de la durée et de la température de conservation du vaccin sur le titre (vaccin N° 7)

(d'après ROBIN Y.,....)

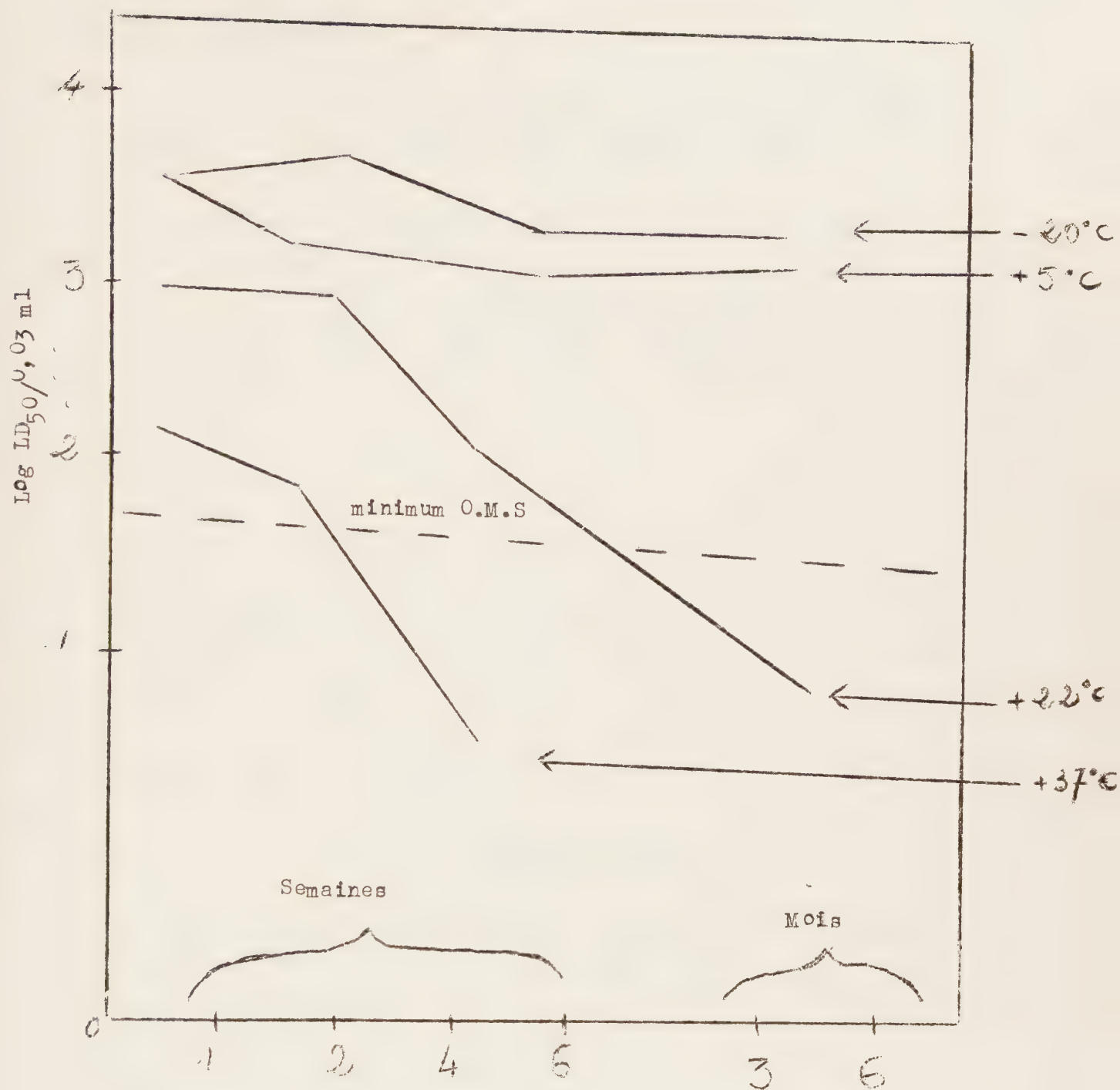




Durée de conservation (échelle logarithmique)

FIGURE 8 - Effet de la température et de la durée de conservation du vaccin sur le titre (vaccin N° 8)

(d'après ROBIN Y.,)



Durée de conservation (échelle logarithmique)

FIGURE 9 - Effet de la durée et de la température de conservation du vaccin sur le titre (moyenne de huit préparations).

(d'après ROBIN Y., ...)

32- En conclusion

La conservation et l'utilisation du vaccin I7D nécessitent l'organisation d'une chaîne de froid.

a) Le transport du lieu de fabrication au Centre National de Stockage.

Il doit se faire par les moyens les plus rapides, dans des boîtes isothermes où la température reste inférieure à 0°C.

b) Le Stockage

Il se fait à - 20°C

c) Le transport aux lieux d'emploi est fait dans des congélateurs à gaz ou à pétrole et dans des récipients isothermes, contenant de la glace.

d) Date limite d'utilisation :

Elle est d'un an à - 20°C

e) Après réhydratation ce vaccin doit être utilisé immédiatement, dans l'heure qui suit. En effet, réhydraté, sa durée de vie est d'une heure à + 4°C.

LE VACCIN ANTI - VARIOLIQUE

I - I N T R O D U C T I O N

Pour être certainement efficace, le vaccin anti-variolique doit contenir au moment de son utilisation plus de $10^{7,5}$ à 10^8 unités infectantes par ml sur membrane chorioallantoïdienne. Il existe en effet une relation théorique entre le nombre de particules infectantes et le pourcentage de prises. C'est ainsi que les travaux de COCKBURN et COLL (1) aboutissent aux résultats suivants (tableau I).

% DE PRISES	UNITES INFECTANTES /ml
99	1,3 X 10^7
90	2,4 X 10^6
50	3 X 10^5
10	3,7 X 10^4
1	6,8 X 10^3

TABLEAU I = Relation entre le % de prises et le nombre d'unités infectantes/ml (d'après COCKBURN).

Cependant, CROSS, KAPLAN et MCCLEAN (2) ont montré que des vaccins titrant 10^6 UI/ml n'induisaient que 40 % de prises.

La plupart des vaccins actuellement utilisés, titrant $10^{8,5}$ à 10^9 unités infectantes au moment de leur préparation, en admet qu'une perte supérieure à 1 log décimal rend le vaccin inutilisable.

Il est donc nécessaire de connaître la vitesse de dégradation du vaccin en fonction du temps et de la température.

II - LES VACCINS LIQUIDES

1)- Ils se détériorent rapidement à la température ambiante, surtout en zone tropicale. Ainsi :

- à 20°C le titre en virus s'effondre en quelques jours.
- à 40 - 45°C le vaccin perd $1/2 \log_{10}$ en 16 heures (DOSTAL)

2)- Ils exigent pour leur transport et leur conservation des conditions thermiques très sévères. Par exemple :

- à 40°C leur titre baisse rapidement de telle sorte que leur utilité n'exède pas un mois (3).
- à 0°C par contre le vaccin ne perd que 0,5 log décimal en 6 mois.

Ainsi le vaccin liquide doit être stocké à une température inférieure à 0°C et utilisé dans les 6 mois. Un transport à 4°C hypothèque son avenir et le séjour à 37-40°C pendant quelques heures le rend inutilisable.

Selon l'O.M.S le vaccin liquide doit être stocké à - 10°C et utilisé à une date qui ne sera pas postérieure de plus de 12 mois à la date de l'épreuve de concentration et à plus de 3 mois à la date de livraison par le fabricant.

Les vaccins liquides, particulièrement instables, ne sont utilisables en zone tropicale que dans des conditions assez exceptionnelles. Ils ne peuvent en aucun cas être utilisés en campagne de vaccination systématique.

III - LES VACCINS LYOPHILISES

Ils sont heureusement plus stables. Cette stabilité varie sensiblement selon les techniques utilisées par les différents centres de production. Les très bons vaccins titrant $10^{8,6}$, soumis à une température de 45°C , perdent un log décimal en 2 ans et conservent un titre de $10^{7,3}$ au bout de la 8ème année.

Les vaccins convenablement préparés conservent une activité satisfaisante pendant plusieurs années s'ils sont conservés à une température inférieure à 10°C et restent stables plusieurs mois même à une température de 37°C .

Par sécurité on admet classiquement que la durée de conservation maximum pour une efficacité réelle peut être de :

- 2 ans à $0 - 10^{\circ}\text{C}$
- 6 mois à $10 - 22^{\circ}\text{C}$
- 1 mois à $22 - 37^{\circ}\text{C}$

Ainsi, avant sa distribution, le vaccin sera conservé à une température inférieure à 10°C . Il sera utilisable 3 ans à partir de la date de l'épreuve de concentration et un an à partir de la date de livraison.

Mais, notion capitale, après sa reconstitution, le vaccin lyophilisé n'est pas plus stable que le vaccin liquide et il doit être utilisé rapidement. En effet, si à $0-4^{\circ}\text{C}$ la perte en virus est modérée, le vaccin restant utilisable pendant 24 heures, par contre à $40-45^{\circ}\text{C}$, il perd 0,5 log en 4-16 heures selon la qualité du diluant utilisé.

The first part of the paper discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions. It is essential for the company to have a clear and concise system in place to ensure that all data is properly recorded and stored. This will allow for easy access and retrieval of information when needed.

The second part of the paper focuses on the importance of regular communication and collaboration between all team members. It is crucial for everyone to stay informed about the company's goals and objectives, as well as the progress of various projects. Regular meetings and updates will help to ensure that everyone is working towards the same goals and that any issues are identified and resolved promptly.

The third part of the paper discusses the importance of maintaining a high level of transparency and accountability. All team members should be held responsible for their actions and decisions, and any mistakes should be acknowledged and corrected. This will help to build trust and confidence within the team and ensure that the company is always operating at the highest level of integrity.

The fourth part of the paper focuses on the importance of maintaining a strong and positive company culture. This involves creating a work environment where everyone feels valued and respected, and where there is a strong sense of community and teamwork. Regular team-building activities and open communication will help to foster this culture and ensure that the company is always a place where people want to work.

The fifth part of the paper discusses the importance of maintaining a strong and effective marketing strategy. This involves identifying the target audience, developing a clear and compelling message, and using a variety of marketing channels to reach that audience. Regular monitoring and evaluation of the strategy will help to ensure that it is always effective and that the company is always reaching its target market.

The sixth part of the paper focuses on the importance of maintaining a strong and effective financial strategy. This involves creating a clear and concise budget, tracking expenses and income, and ensuring that the company is always operating within its means. Regular financial reviews and updates will help to ensure that the company is always in a strong financial position and that any potential issues are identified and resolved promptly.

The seventh part of the paper discusses the importance of maintaining a strong and effective legal strategy. This involves ensuring that the company is always compliant with all relevant laws and regulations, and that any potential legal issues are identified and resolved promptly. Regular legal reviews and updates will help to ensure that the company is always operating within the law and that any potential risks are minimized.

The eighth part of the paper focuses on the importance of maintaining a strong and effective human resources strategy. This involves creating a clear and concise hiring process, providing ongoing training and development for all employees, and ensuring that everyone is working in a safe and healthy environment. Regular HR reviews and updates will help to ensure that the company is always attracting and retaining the best talent and that any potential issues are identified and resolved promptly.

The ninth part of the paper discusses the importance of maintaining a strong and effective technology strategy. This involves identifying the company's needs for technology, selecting the right tools and software, and ensuring that everyone is trained and up-to-date on the latest technology. Regular technology reviews and updates will help to ensure that the company is always using the most effective and efficient tools and that any potential issues are identified and resolved promptly.

The tenth part of the paper focuses on the importance of maintaining a strong and effective overall strategy. This involves creating a clear and concise vision for the company, setting realistic goals and objectives, and ensuring that everyone is working towards the same goals. Regular strategy reviews and updates will help to ensure that the company is always on track and that any potential issues are identified and resolved promptly.

Un autre élément joue dans la conservation : la lumière solaire, qui fait perdre au vaccin son activité en quelques heures.

Nous rapportons ci-après les plus importants travaux sur lesquels on puisse se fonder à l'heure actuelle pour formuler quelques conclusions sur la thermostabilité du vaccin anti-variologique lyophilisé.

I - Travaux de Triau (5)

Le vaccin est conservé à des températures variables, pendant des temps variables au bout desquels son activité est mesurée d'une part sur membrane chorio-allantoïdienne (mca), d'autre part par le pourcentage de prises chez les primo-vaccinés (tableau 2)

DUREE DE CONSERVATION	TITRAGE SUR mca	NOMBRE DE SUJETS	% DE PRISES
	UI/ml	PRIMO - VACCINES	
<u>1^e à + 37°C :</u>			
32 semaines	3,6 X 10 ⁸	109	100%
64 semaines	2,5 X 10 ⁸	100	100%
106 semaines	1,8 X 10 ⁸	88	100%
<u>2^e à + 45°C :</u>			
32 semaines	1,8 X 10 ⁸	114	100%
64 semaines	1,1 X 10 ⁸	100	100%
106 semaines	3,4 X 10 ⁷	87	100%

TABLEAU 2 = Mesure de la stabilité du vaccin anti-variologique en fonction de la durée et de la température de conservation. La mesure est faite d'une part sur membrane chorio-allantoïdienne (mca) et d'autre part par le pourcentage de prises chez les primo-vaccinés.

(d'après TRIAU R.)

Ainsi :

a) - TRIAU retrouve la relation théorique existant entre le nombre de particules infectantes et le pourcentage de prises, relation déjà signalée par COCKBURN ;

b) - On constate que : la durée de conservation maximum pour que les vaccins anti-variologiques lyophilisés soient efficaces (c'est à dire qu'ils induisent 100% de prises chez les primo-vaccinés) est de :

- 2 ans pour une température comprise entre 0 et 10°C
- 6 mois pour une température comprise entre 10 et 22°C.

2) - Les résultats trouvés par ARNOULT (6) pour le vaccin anti-variologique préparé à l'I.P. de Saïgon sont un peu moins optimistes puisqu'à 10°C la durée de conservation tombe à 15 mois et n'est plus que de 20 jours à 40°C (tableau 3).

TEMPERATURE	DUREE DE CONSERVATION
10°C	15 mois
30°C	180 jours
40°C	20 jours
50°C	48 heures
60°C	15 heures

TABLEAU 3 = Durée de conservation du vaccin anti-variologique de L'I.P. de Saïgon

(d'après ARNOULT).

3 - Etude de la stabilité du vaccin anti-variologique préparé à l'I.P. de BANDUNG (7).

Deux méthodes comparatives sont utilisées :

- titration sur membrane chorio-allantoïdienne (mca) tableau 4)
- pourcentage de prises sur les bébés (tableau 5)

L'étude est faite ;

- immédiatement après lyophilisation
- après conservation à 22-27°C pendant 3 mois
- " " " " " 6 mois
- " " " " " 9 mois

RESULTATS :

a) sur membrane chorio-allantoïdienne (mca)

NOMBRE D'ECHAN-	PERIODE DE STOCKAGE	NOMBRE D'ECHAN-	% DE
TILLONS TESTES	(en mois) à 22°-27°C	TILLONS TITRANT	PRISES
		5x10 UI/ml sur	
		mca	
III	0	85	76,6%
60	3	31	51,6%
51	6	18	33,3%
32	9	8	25 %

TABLEAU 74 = Stabilité du vaccin anti-variologique de BANDUNG étudié sur membrane chorio-allantoïdienne.

(d'après SOEMIATO et NAFSIAH)

the following table. The first column shows the number of cases in each age group, and the second column shows the percentage of cases in each age group.

TABLE I. - Age distribution of cases.

TABLE II. - Distribution of cases by sex and age.

TABLE III. - Distribution of cases by sex and age.

TABLE IV. - Distribution of cases by sex and age.

TABLE V. - Distribution of cases by sex and age.

TABLE VI. - Distribution of cases by sex and age.

TABLE VII. - Distribution of cases by sex and age.

TABLE VIII.

TABLE IX. - Distribution of cases by sex and age.

Age Group	Male	Female	Total
0-4	10	15	25
5-9	12	18	30
10-14	15	20	35
15-19	18	22	40
20-24	20	25	45
25-29	22	28	50
30-34	25	30	55
35-39	28	32	60
40-44	30	35	65
45-49	32	38	70
50-54	35	40	75
55-59	38	42	80
60-64	40	45	85
65-69	42	48	90
70-74	45	50	95
75-79	48	52	100
80-84	50	55	105
85-89	52	58	110
90-94	55	60	115
95-99	58	62	120
100+	60	65	125

TABLE X. - Distribution of cases by sex and age.

NOMBRE D'ECHAN-	DUREE DE	NOMBRE DE	RESULT	NOMBRE	% DE
TILLON CONTRO-	STOCKAGE	TATS CONTROLES	de	PRISES	
LES			PRISES		
246	0	2472	2269	91,8	%
196	3	1826	1436	78,6	%
180	6	1128	590	45,5	%
167	9	1297	359	30,3	%
129	12	1183		12,6	%
124	18	1103			

TABLEAU 5 = Stabilité du vaccin anti-variologique de BANDUNG étudiée par le pourcentage de prises sur les bébés

(d'après SOEMIATO et NAFSIAH).

Ainsi les auteurs retrouvent la relation existant entre le titre et le pourcentage de prises.

Après 3 mois d'exposition à 22°C-27°C le pourcentage de prises (33,3%) ne représente même plus la moitié du taux initial (76,6%). Il s'agit donc d'un vaccin qui résiste nettement moins bien à la chaleur que les deux précédents. Sa température de conservation optimale est nécessairement inférieure à 22°C.

4 - Résistance à la chaleur des vaccins anti-variologiques de BANGKOK et de BIOFARMA

Cette résistance est étudiée aux températures de 45°C, 50°C, 60°C, 70°C (figure I).

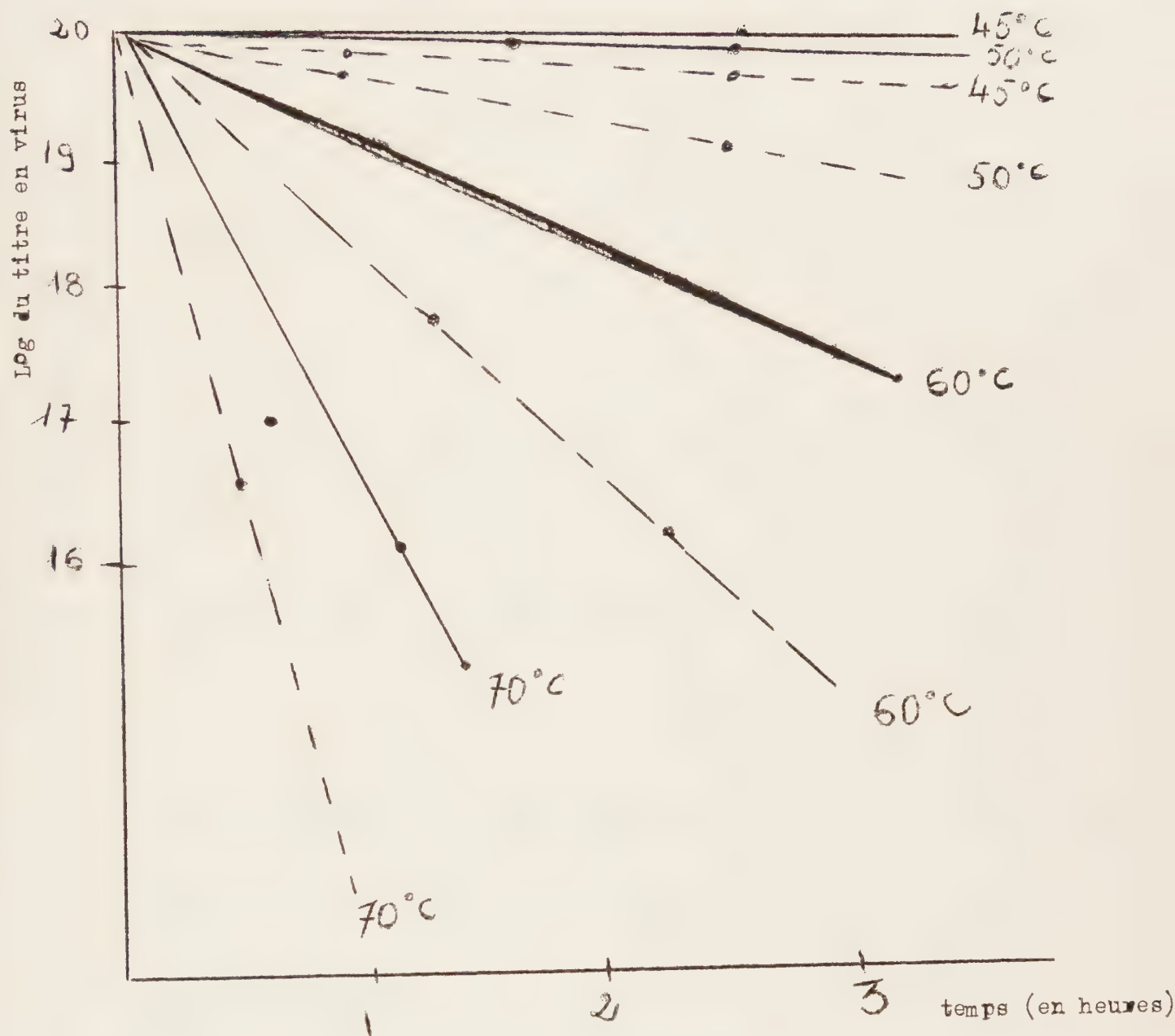
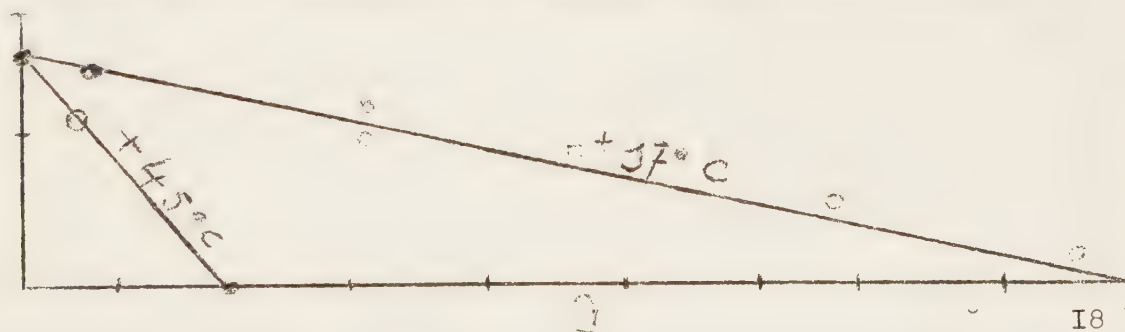
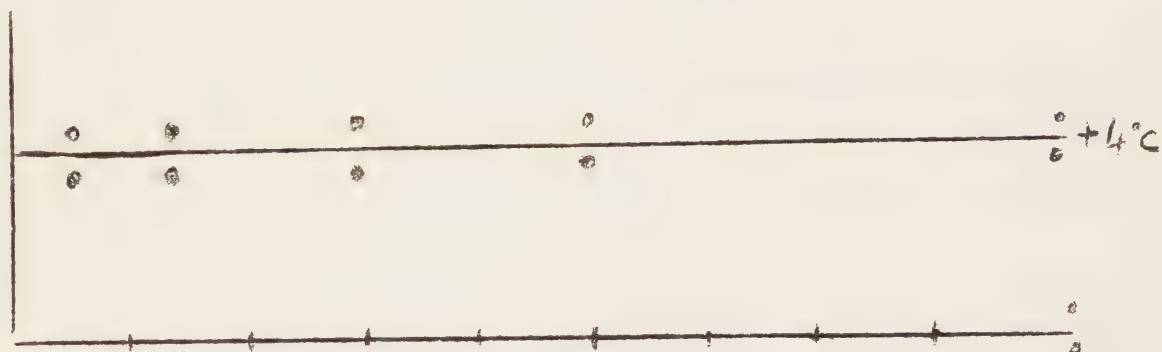
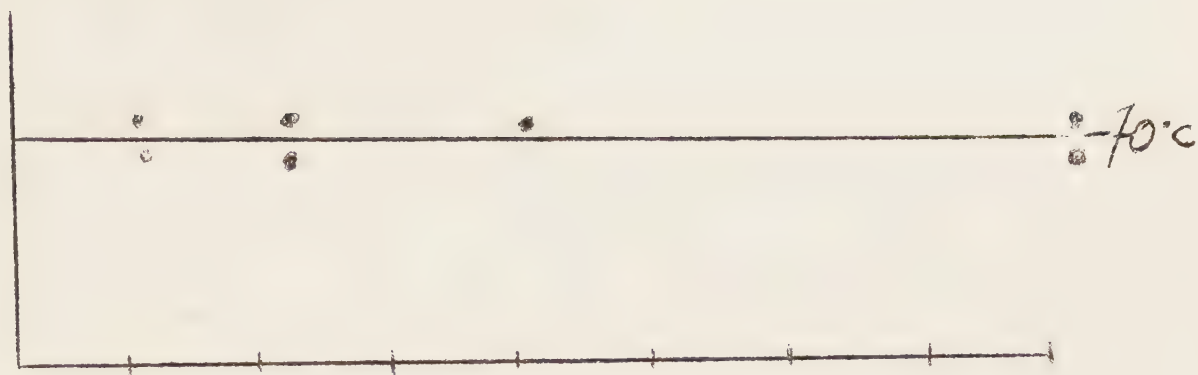


FIGURE I - Dégradation par la chaleur des vaccins
BIOFARMA et BANGKOK
(d'après SOEPRAPTO,...)

{ --- BIOFARMA
--- BANGKOK



Nombre d'unités infectantes



18 Fig.5
Mois de Stockage

FIGURES : 2, 3, 4, 5 = Résistance du vaccin anti-variologique à la chaleur (d'après TINT)

Les courbes établies montrent que :

- le vaccin de BANGKOK est plus stable que celui de BIOFARMA particulièrement aux hautes températures (60°, 70°C);
- aux températures voisines de celles rencontrées sous les tropiques (45°) les deux vaccins ont un comportement similaire et tous les deux gardent toute leur activité après 3 heures d'exposition à 45°C.

5 - Les expériences faites par TINT (9) montrent que (figure 2,3,4,5):

- à 37°C et à 45°C la baisse du pouvoir infectant est évidente ;
- la limite de viabilité du vaccin se situe vers le 18ème mois pour le vaccin conservé à 37°C et entre 6 et 9 mois s'il est conservé à 45°C.

6 - DOSTAL (10) étudie l'effet du phénol et de la lyophilisation sur la stabilité du vaccin anti-variologique (tableau 5)

CONCENTRATION DU PHENOL	APRES LYOPHILISATION	1 HEURE A 100°C	4 SEMAINES A 4°C	4 SEMAINES A 37°C	4 SEMAINES A 45°C
0, 1 %	29 X 10 ⁸	6 X 10 ⁷	P.R.	P.R.	P.R.
0, 2 %	9 X 10 ⁷	10 ⁶	P.R.	P.R.	P.R.
0, 4 %	9 X 10 ⁷	10 ³	P.R.	P.R.	P.R.
0, 8 %	3 X 10 ⁶	10 ²	-	-	-
1, 6 %	10 ³	10 ²	-	-	-

P.R = Pas de Réduction

TABLEAU 6 = Effet du phénol et de la lyophilisation sur la stabilité du vaccin anti-variologique.
(d'après DOSTAL)

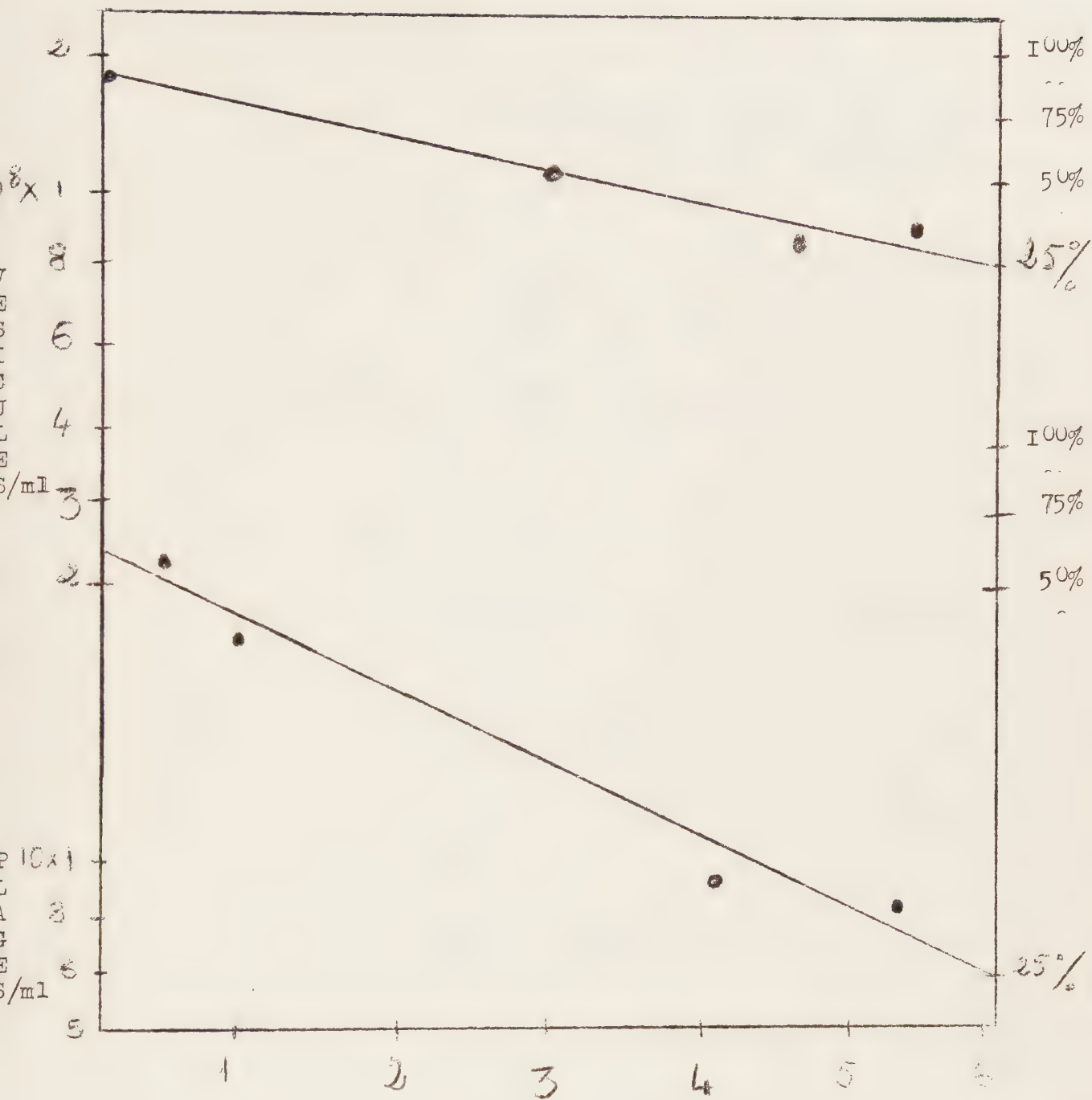


FIGURE 6 = Stabilité du vaccin anti-variolique à 37°C.

Deux mesures sont faites : le nombre de vésicules par ml et le nombre de plages par ml.

(D'après FENJE)

De cette expérience on peut retenir :

- qu'un stockage de 4 semaines aux températures de 4°C, 37°C et 45°C n'entraîne aucune modification du titre ;
- que le phénol a une influence décisive sur la stabilité à + 100°C alors que son action est nulle à 4°C, 37°C et 45°C.

7 - Les expériences de FENJE (II) déterminent la stabilité du vaccin anti-variologique à 37°C, 45°C, 53°C, 60°C, 80°C, 100°C, et 121°C.

En fait seules nous intéressent les températures de 37 et 45°C.

a) Stabilité du vaccin à 37°C (Fig. 6)

L'activité est mesurée par :

- le nombre de vésicules par ml (nbves/ml) sur membrane chorio-allantoïdienne (mca)
- le nombre de plages par ml (culture sur cellules).

Les deux courbes d'activité sont parallèles.

La demi-vie du vaccin à 37°C est d'environ 3 mois.

Le vaccin est satisfaisant même après 3 mois.

b) (à 45°C et 53°C -figure 7).

La demi-vie du vaccin est de 32 jours à 53°C et par extrapolation, de 2 mois à 45°C.

8 - La courbe de la figure 8 de dégradation thermique du vaccin anti-variologique est rapportée par MURRAY et KAPLAN (12).

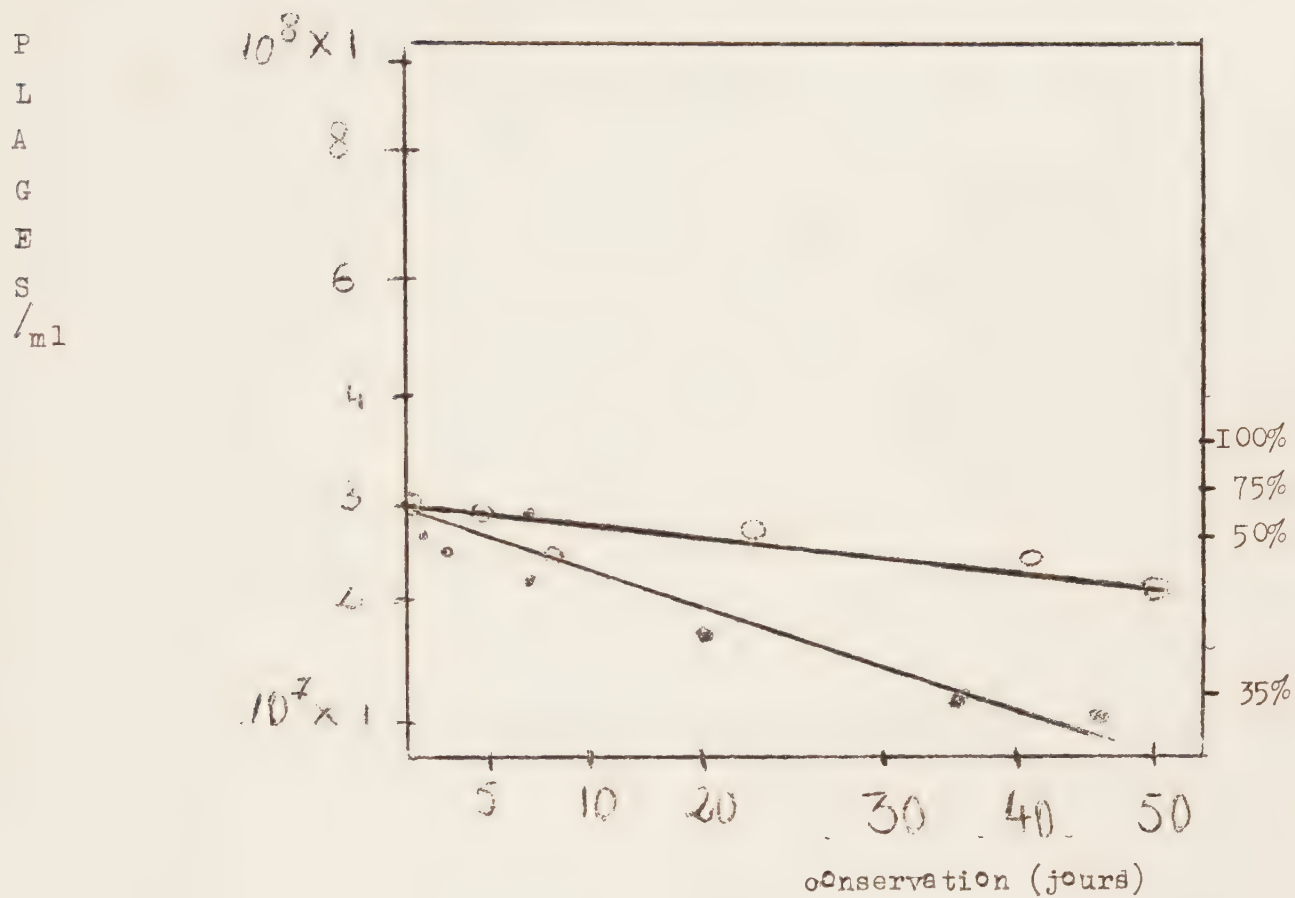


FIGURE 7 = Stabilité du vaccin anti-variolique à 53°C.

Ici une seule mesure : le nombre de plaques
par ml .

(d'après FENJE)

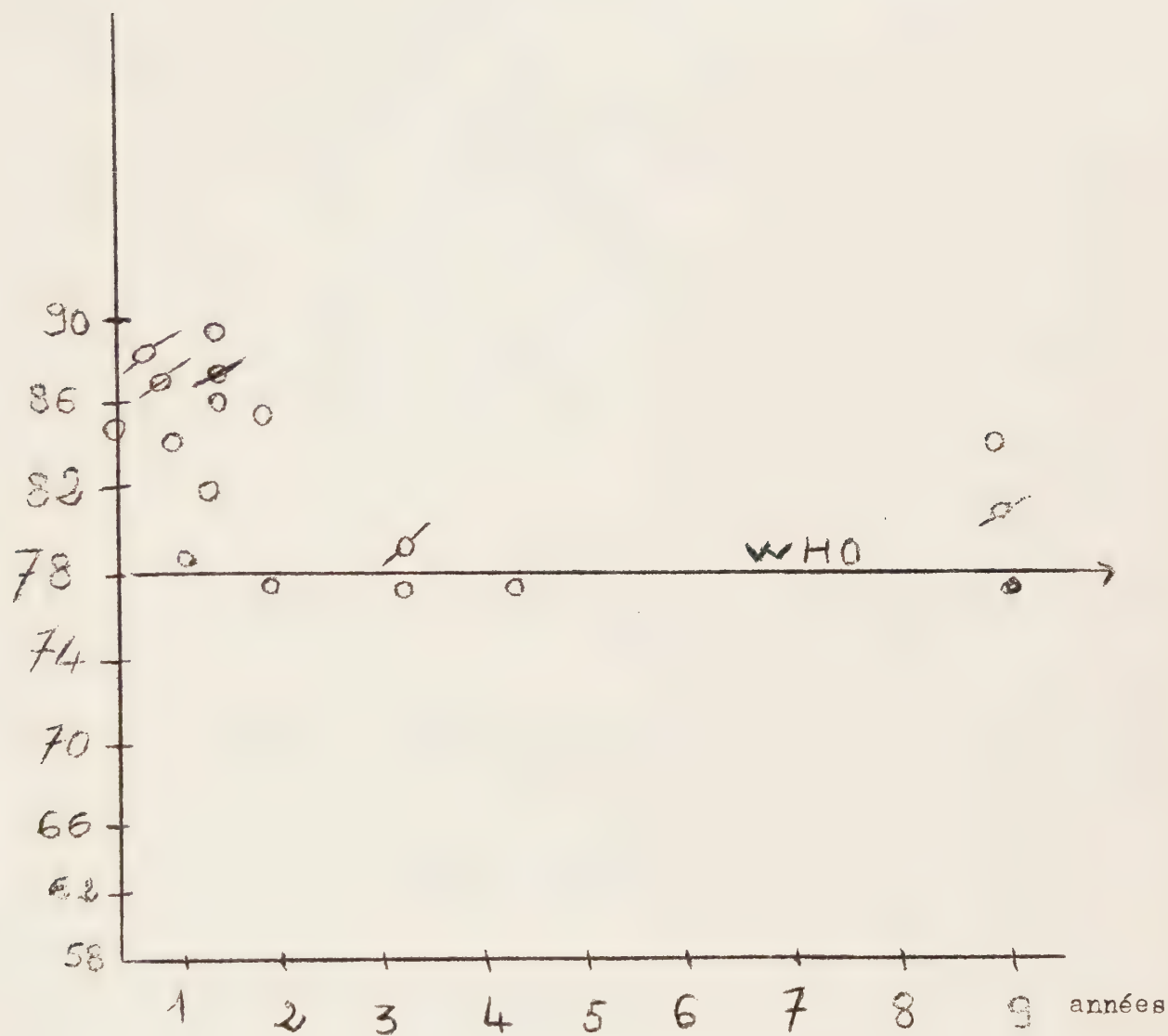
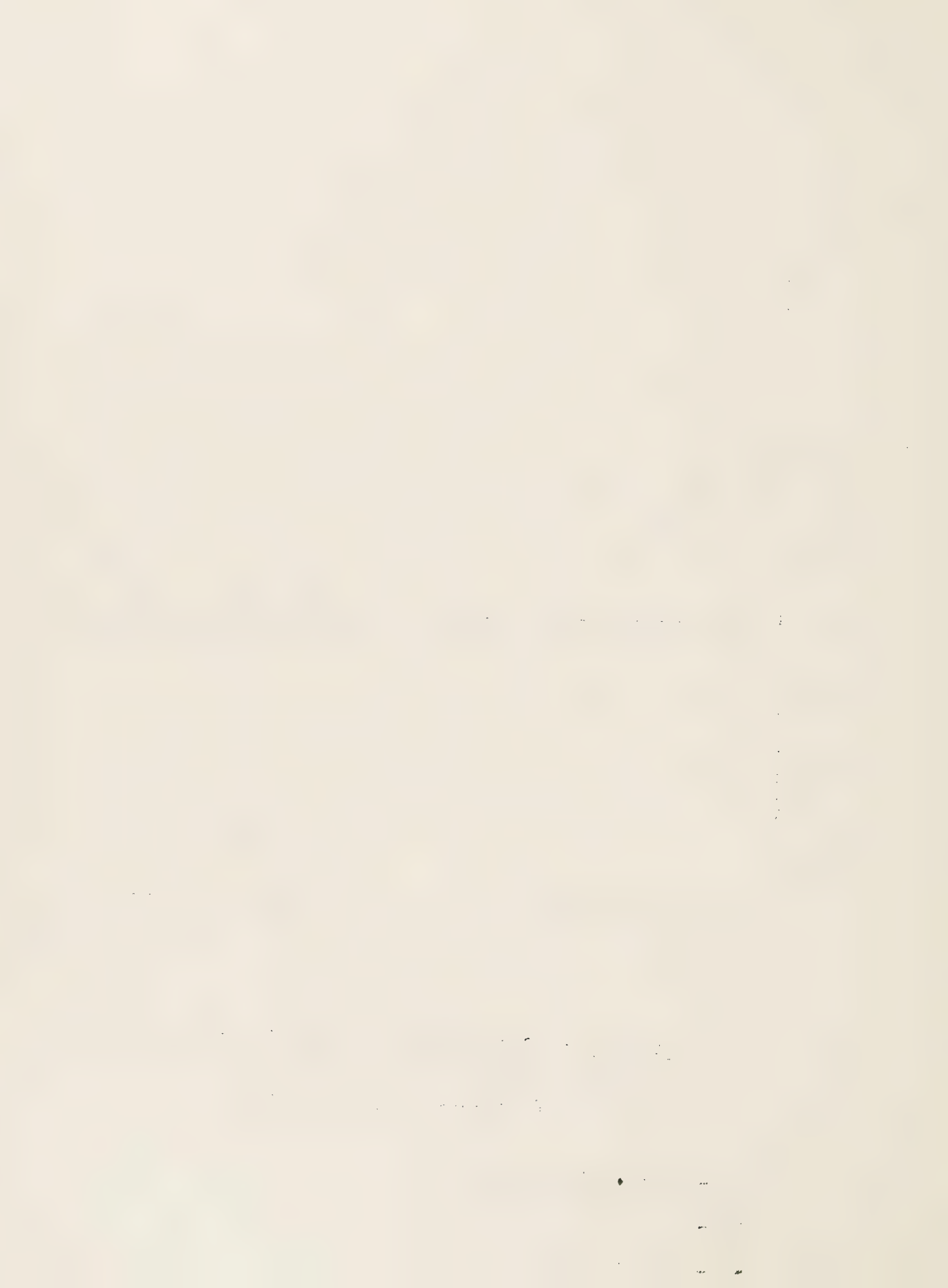
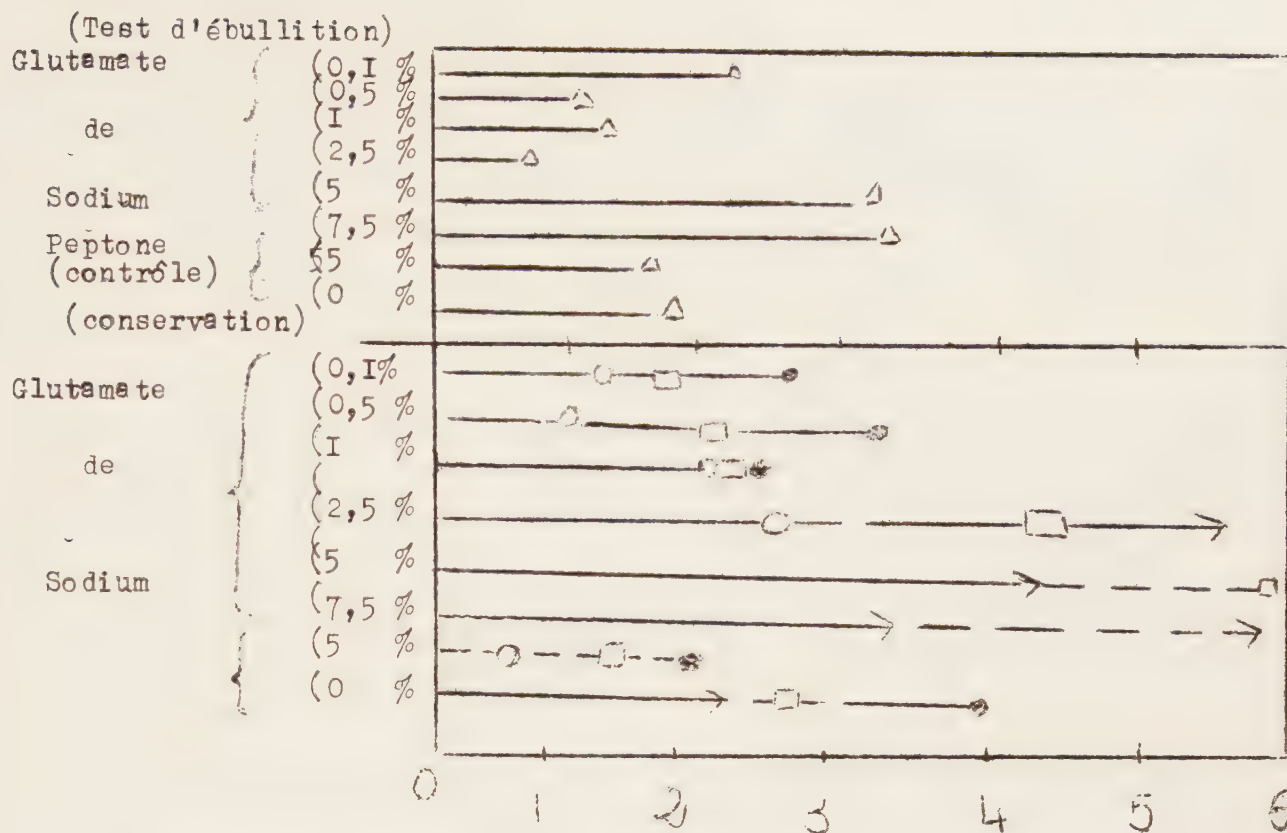


FIGURE 8 - Comportement du vaccin anti-variolique aux températures de -10°C , $+37^{\circ}\text{C}$ et -45°C

(d'après MURRAY et KAPLAN)

- - dégradation à -10°C
- / - " " à $+37^{\circ}\text{C}$
- - " " à $+45^{\circ}\text{C}$





Réduction di titre en virus (log du nombre de vésicules/ml)

FIGURE 9 = Stabilité du vaccin anti-variologique aux températures d'ébullition et de 45°C.

Stabilisateurs : Glutamate de sodium et peptone

(d'après SUZUKI)

LEGENDE -

- △ = ébullition pendant 10 mn
- = conservation à 45°C pendant un mois
- = " " " 3 "
- = " " " 5 "

3.

4.

5.

6.

7.

8.

9.

10.

11.

12.

13.

14.

15.

16.

17.

18.

19.

20.

21.

22.

23.

24.

25.

26.

27.

28.

29.

30.

31.

32.

33.

34.

35.

36.

37.

38.

39.

40.

41.

42.

43.

44.

45.

46.

47.

48.

49.

50.

51.

52.

53.

54.

55.

56.

57.

58.

59.

60.

61.

62.

63.

64.

65.

66.

67.

68.

69.

70.

71.

72.

73.

74.

75.

76.

77.

78.

79.

80.

81.

82.

83.

84.

85.

86.

87.

88.

89.

90.

91.

92.

93.

94.

95.

96.

97.

98.

99.

100.

Le vaccin utilisé, conservé à 45°C, montre une chute de son titre de 1 log décimal pendant les deux premières années mais ne perd rien pendant les deux années suivantes et après 4 ans de conservation, il donne encore 100 % de prises chez les primo-vaccinés.

9 - SUZUKI (13) quant à lui, étudie la stabilité du vaccin anti-variologique selon qu'il est préparé à partir du suc dermique de veau ou de la membrane chorio-allantoïdienne de poulet d'une part, et en fonction des milieux de suspension (peptone, amidon soluble, glutamate de sodium, polyvinyl pyrrolidone, carboxy-méthyl-cellulose de sodium) d'autre part.

Il se trouve les résultats visualisés par les courbes suivantes :

-a) Effets de milieux simples (peptone, glutamate de sodium) sur le vaccin anti-variologique purifié, préparé à partir du suc dermique de veau aux températures d'ébullition et de 45°C (figure 9).

Ont été comparés les effets de protection de la peptone et du glutamate de sodium. En vue de déterminer l'effet de la plus ou moins grande quantité de glutamate de sodium ajoutée, différentes concentrations de ce sel ont été utilisées.

Le titre initial du vaccin est compris entre 6,3 log du nombre de vésicules/ml et 7,56 log du nombre de vésicules/ml.

Le test d'ébullition ne montre pas de différence notable entre la peptone et le glutamate de sodium.

(Test d'ébullition)

Glutamate de Sodium (0,5 %)
(1 %)
(5 %)
(7,5 %)

Peptone (5 %)
(0 %)

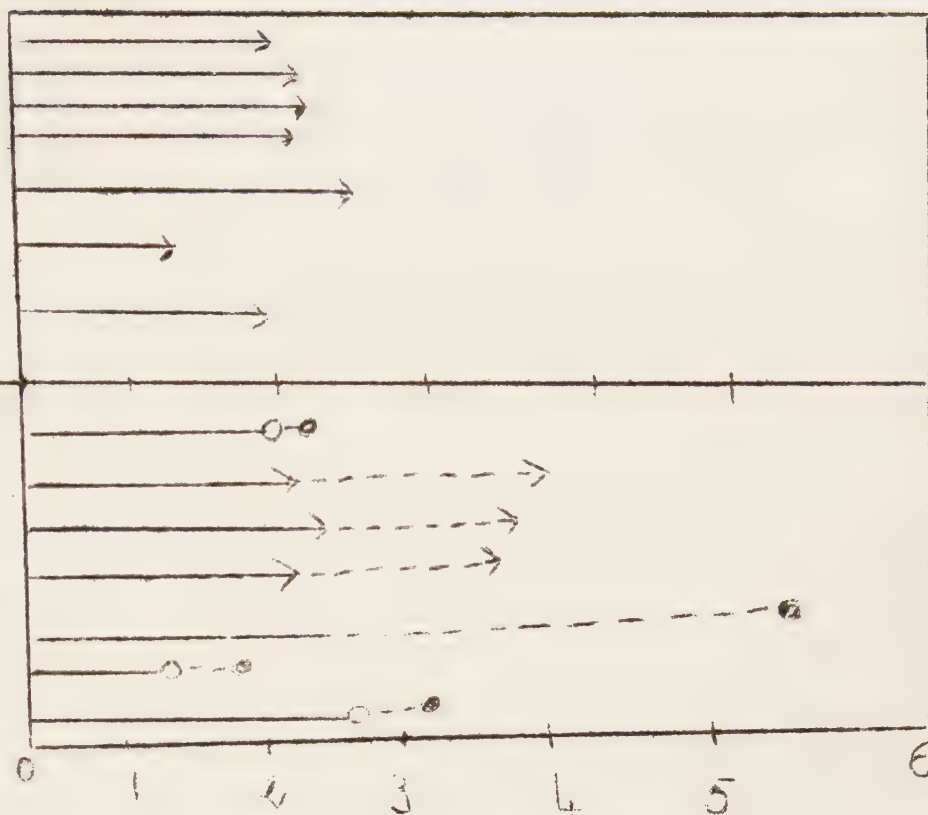
(Contrôle)

(Conservation)

Glutamate de Sodium (0,5 %)
(1 %)
(2 %)
(5 %)
(7,5 %)

Peptone (5 %)

(Contrôle) (0 %)



Réduction du titre en virus
(log du nombre de vésicules/ml)

FIGURE 10 - Effet sur le vaccin anti-variologique des températures d'ébullition et de 45°C.

Stabilisateurs: Glutamate et peptone
(d'après SUZUKI)

LEGENDE =

— = ébullition pendant 30 mn

○ = conservation à 45°C pendant 1 mois

● = " " " 2 "

c) La date limite d'utilisation du vaccin ne peut excéder 2 mois après la fabrication et ce, à condition qu'il ait été constamment gardé à la température spécifiée (+ 4°C).

d) Le vaccin reconstitué doit être maintenu à l'abri de la lumière et utilisé de suite car il devient inefficace au bout d'une heure.

II - LE VACCIN I7D ROCKFELLER

I) Généralités

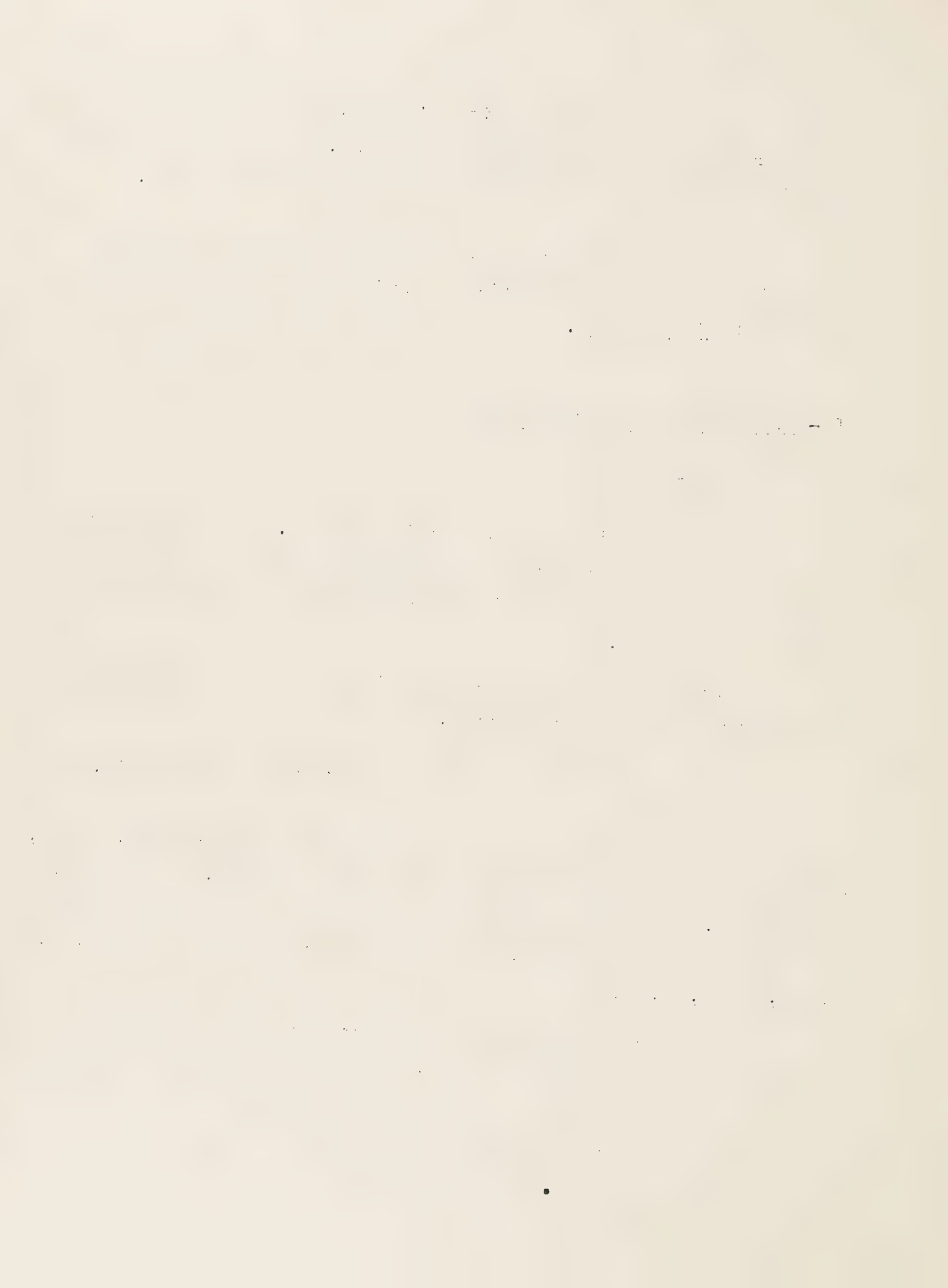
Il s'agit d'un vaccin fragile. Son titrage s'effectue en unités souris ou LD 50 correspondant à la quantité de vaccin qui, injectée par voie sous-cutanée à la souris adulte le tue en 25 jours.

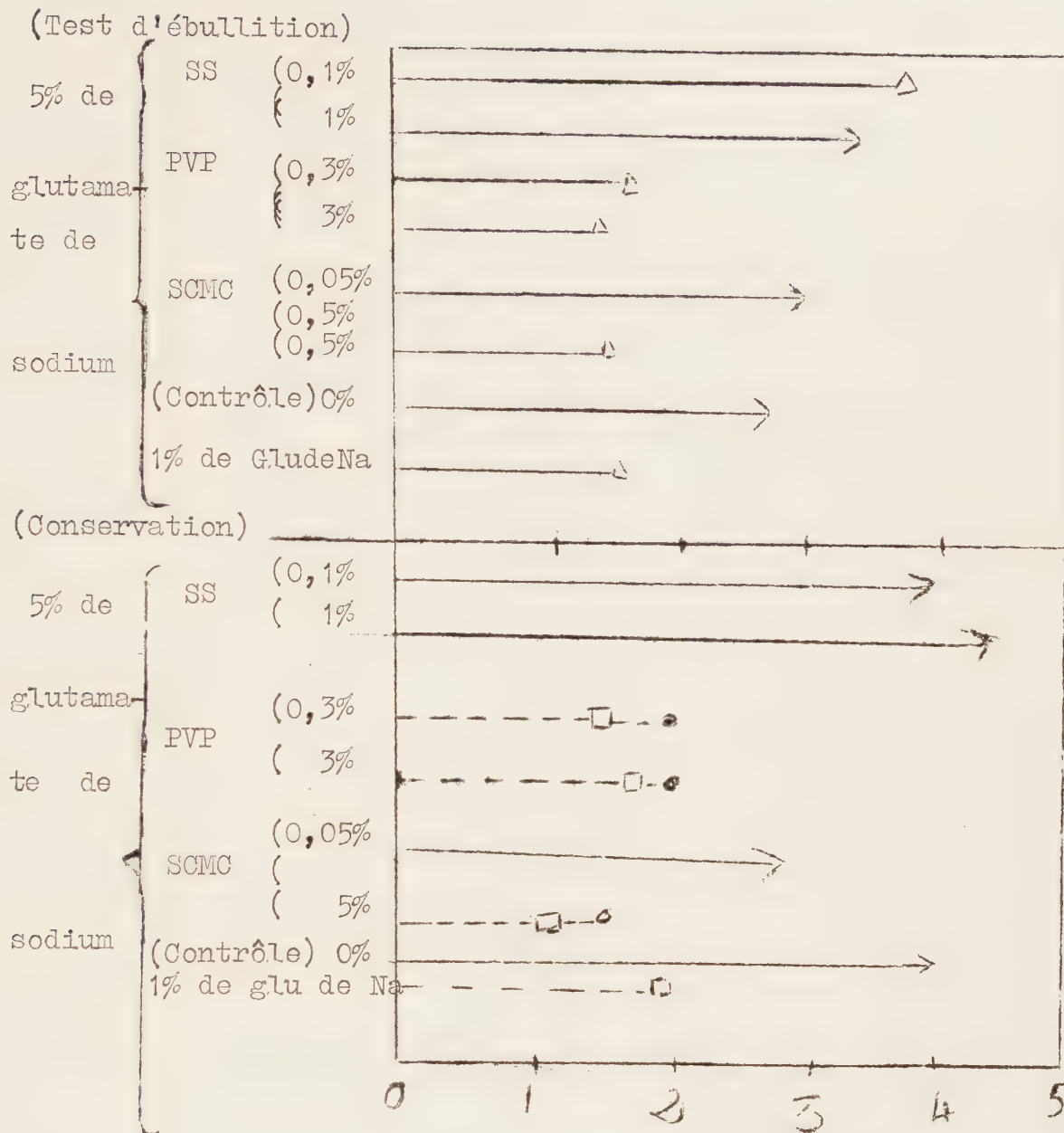
2) Nous rapportons ci-après l'étude faite à DAKAR (I) de la thermostabilité de ce vaccin.

Cette étude porte sur 8 lots de vaccins I7D.

Après un séjour aux températures de - 20°C, + 5°C, + 22°C et 37°C pendant une semaine, deux semaines, 4 semaines, 6 semaines, 3 mois et 6 mois l'activité du vaccin a été mesurée par injection à la souris. On a ainsi pu constater que (Fig. I, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9)

- le vaccin peut être conservé à + 5°C pendant au moins 6 mois; est utilisable après 3 mois à 22°C et après 2 semaines à 37°C.
- l'adjonction de glutamate de sodium ne semble pas modifier la stabilité du vaccin.





Réduction du titre en virus
(log du nombre de vésicules/ml)

FIGURE 12 = Effets de protecteurs combinés sur la stabilité du vaccin anti-variolique aux températures d'ébullition et de 45°C.

LEGENDE

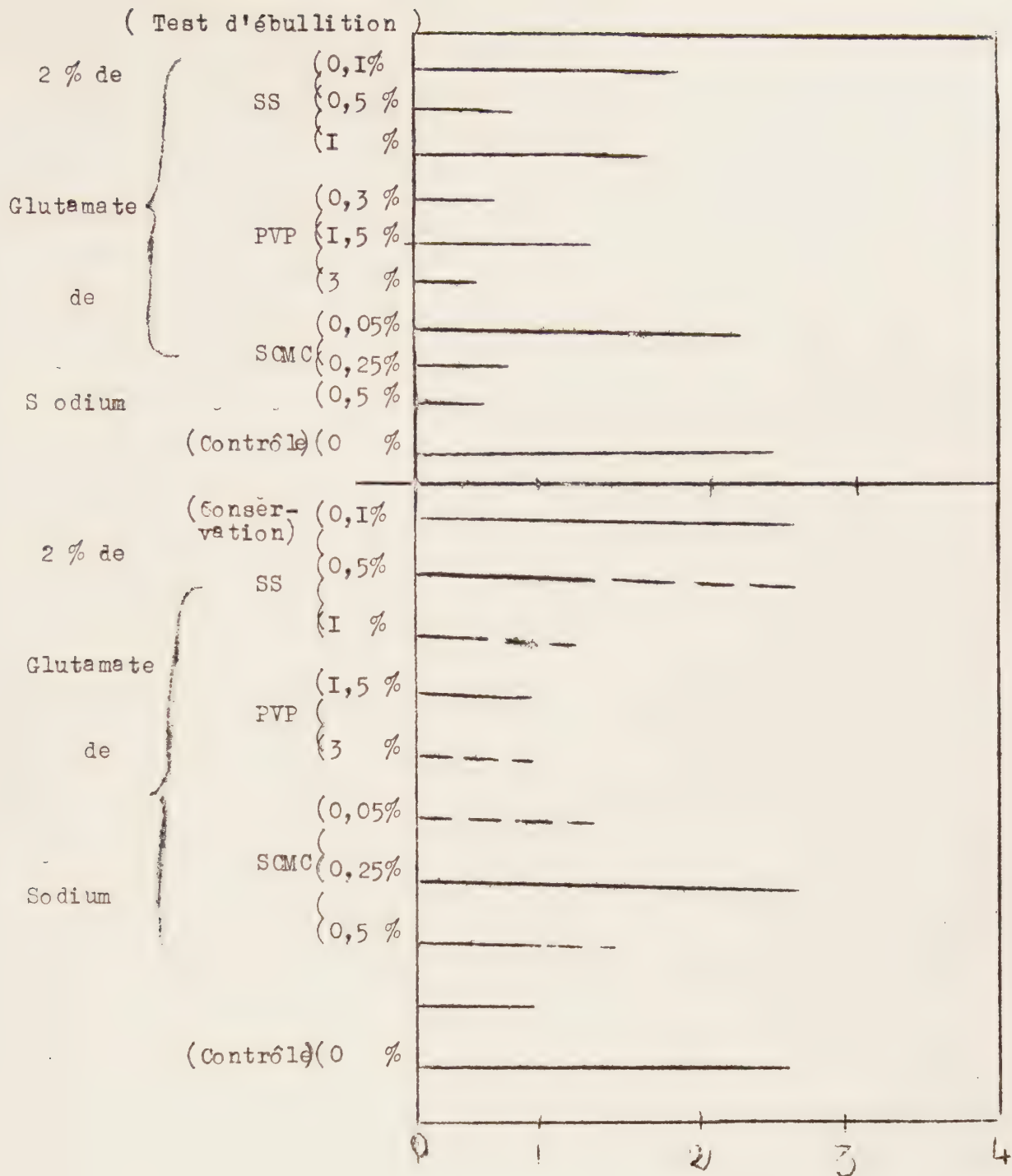
SS = amidon soluble

PVP = polyvinyl pyrrolidone (D'après SUZUKI)
SCMC = carboxyméthyl cellulose de sodium

Δ = ébullition pendant 10 mn

● = conservation à 45°C pendant 1 mois

□ = " " " " 2 mois



Réduction du titre en virus
(log du nombre de vésicules/ml)

FIGURE 13== Effets de protecteurs combinés sur la stabilité du vaccin anti-varioloïque aux températures d'ébullition et de 45°C.

Ebullition pendant 30 mn.

Conservation pendant 2 mois

(d'après SUZUKI)

LEGENDE -

SS = Amidon soluble

PVP = Polyvinyl pyrrolidone

SCMC = Carboxyméthyl Cellulose de sodium

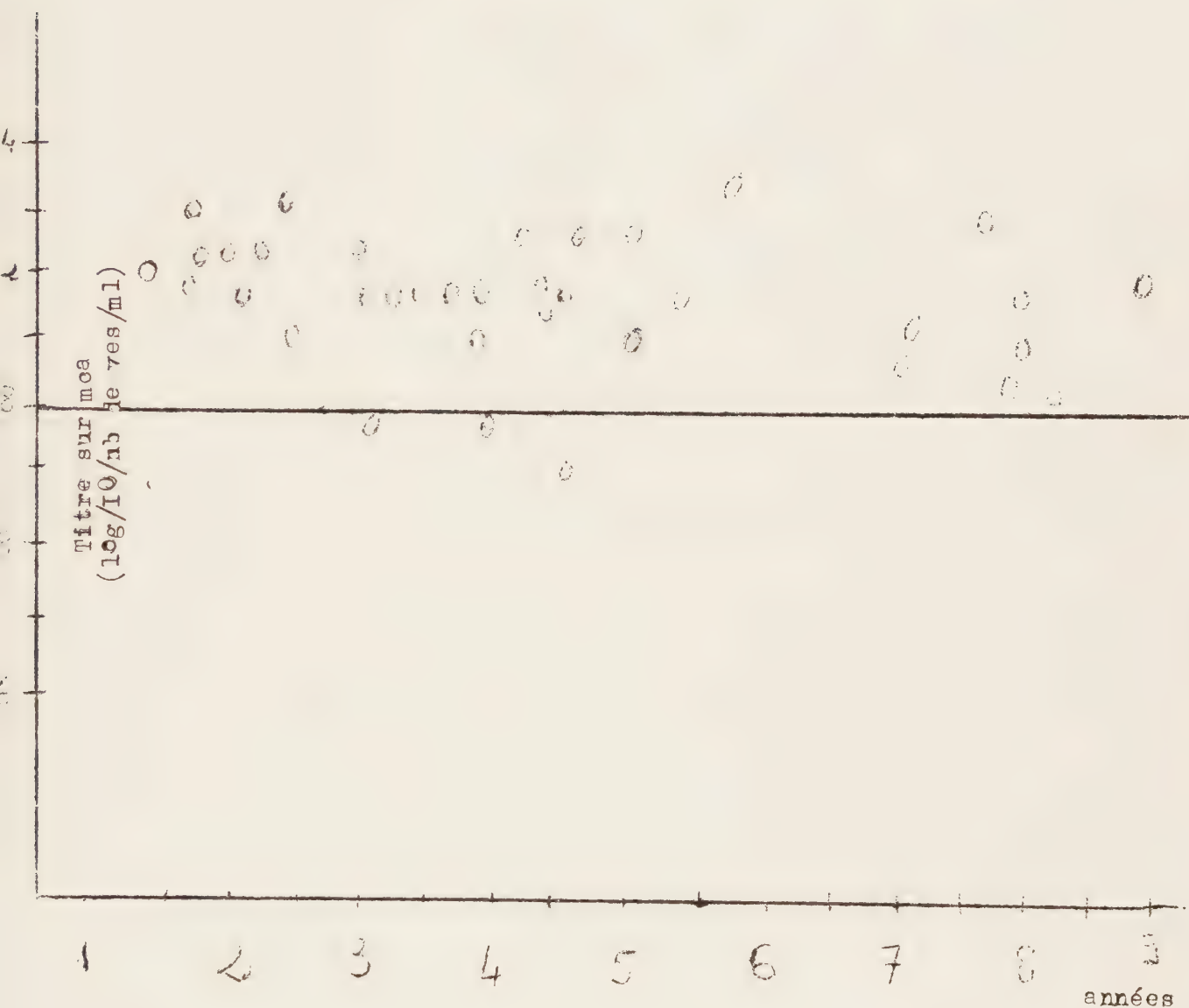


FIGURE I4 - Résistance à la chaleur du vaccin anti-variologique (U.S.A.I.D.) - Température de stockage = 2 à 8°C.

Cependant la perte en titre est plus marquée aux concentrations de 5 et 7,5% de glutamate.

Les concentrations de 1% en glutamate et de 5% en peptone ont subi la baisse en titre la plus faible. Par contre, la perte en log la plus sensible intéresse les plus fortes concentrations en glutamate.

b) Effets de milieux simples (peptone, glutamate) de suspension sur le vaccin préparé à partir de la membrane chorio-allantoïdienne d'oeuf (figure 10).

Les températures considérées sont les températures d'ébullition et de 45°C.

Le titre initial du vaccin est compris entre 7,32 log du nombre des vésicules/ml et 7,8 log du nombre de vésicules /ml.

On remarque que le titre du témoin - auquel on n'a pas ajouté un milieu de suspension - est tombé à 5,58 log du nombre de vésicules/ml.

c) Effets de protecteurs combinés (amidon soluble, polyvinyl pyrrolidone, carboxy-méthyl-cellulose de sodium, glutamate de sodium) sur la stabilité à 45°C du vaccin anti-variolique préparé à partir du suc dermique de veau (figure 11).

Le vaccin est conservé à 45°C pendant 2 à 6 mois. On note que l'adjonction d'amidon soluble, de polyvinyl pyrrolidone, de carboxyméthyl cellulose de sodium n'améliore pas la thermostabilité par rapport à ce qu'elle est avec le glutamate à 1%.

Par contre elle l'améliore aux fortes concentrations de glutamate. Les différents protecteurs combinés ont le même effet que le glutamate seul à la concentration de 1 %.

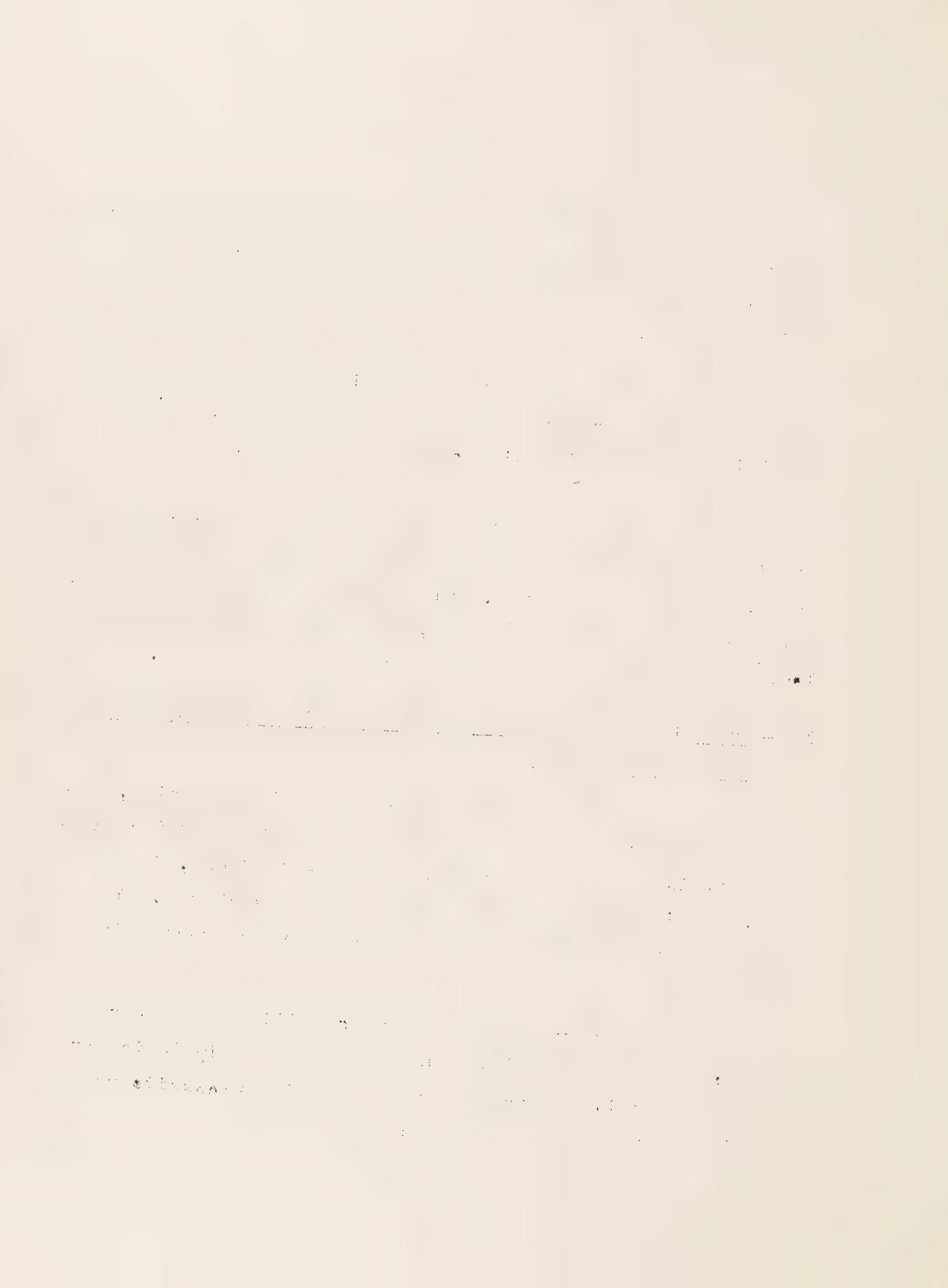
Les fortes concentrations de glutamate introduisent un effet retard lors de la sublimation. Les autres stabilisateurs étudiés s'opposent à cet effet.

10 - La courbe de la figure 14(U.S.A.I.D) étudie la résistance du vaccin anti-variologique lyophilisé à la température de 2 à 8°C. Elle montre qu'à cette température le vaccin est très stable, ne perdant pas plus de 0,4 log10 de son titre au bout de 8 ans de conservation.

IV - DES DIFFERENTS TRAVAUX CITES ON PEUT TIRER LES CONCLUSIONS SUIVANTES :

-1)- Le vaccin anti-variologique liquide, devant être stocké à une température inférieure à 0°C et rendu inutilisable par un transport à 37 - 40°C est, de ce fait, inutilisable à grande échelle en pays chauds. Il ne peut en aucun cas être utilisé en campagne de vaccination systématique.

-2)- Sa plus grande stabilité assure, au contraire, au vaccin lyophilisé une plus grande adaptation au climat tropical. Cependant son utilisation nécessite un certain nombre de précautions :



- a) pendant le transport, du fabricant au Centre National de Stockage

Ce transport doit s'effectuer par les moyens les plus rapides, à une température inférieure à 22°C.

- b) Le stockage doit se faire à une température inférieure à 0°C.

- c) Lors des campagnes de vaccination le transport par les équipes peut se faire sans recours à la glace, à condition que la durée de la campagne soit inférieure à 4 semaines.

- d) Sa durée de conservation pour une réelle efficacité est classiquement de :

- 2 ans à 0 - 10°C

- 6 mois à 10 - 22°C

- 1 mois à 22 - 37°C

- e) Reconstitué, le vaccin sec n'est pas plus stable que le vaccin liquide et doit être utilisé dans les 24 heures.

INFECTIONS MENINGOCOCCIQUES

STABILITE DE VACCINS POLYSACCHARIDES DU GROUPE A ET DU GROUPE C

Il s'agit de vaccins non vivants, non encore utilisés en Afrique. Cependant, étant donné la place qu'occupe la méningite cérébro-spinale en pathologie africaine, nous émettons le vœu d'en voir l'usage rapidement institué dans nos pays. C'est pourquoi nous rapportons ci-après les résultats des travaux déjà consacrés à la thermostabilité de ces vaccins.

Dans un récent travail () MALCOLM ARTENSTEIN a évalué la stabilité de vaccins anti-méningococciques (groupes A et C) conservés sous des formes et pendant des durées variables. Il a pris comme critère l'aptitude à susciter une réponse immunitaires chez des volontaires.

I - Les résultats obtenus sont les suivants :

I°.- Les tableaux I et 2 montrent les résultats du stockage à - 20°C et à 4 - 5°C.

Les vaccins polysaccharides du groupe A ne montrent aucune baisse de leur pouvoir protecteur au bout de 26 mois à - 20°C ou de 18 mois à 4 - 5°C.

Les vaccins du groupe C ne subissent aucune perte de leur pouvoir immunisant au bout de 14 mois de stockage à 4 - 5°C.

N° DU LOT	TEMPERATURE DE STOCKAGE	DUREE DU STOCKAGE (en mois)	NOMBRE DE SUJETS TESTES	% DE POSITIVITE	TAUX D'ANTI-CORPS
A - 5	- 20°C	8	4/ 4	100	5,5
		26	31/33	94	3,8
A - 6	4°C	1	4/ 5	80	3,8
		6	31/37	84	3,1
		18	28/32	88	3,7
A - 7	4°C	6	7/ 7	100	3,4
		7	34/36	95	5,3
		14	30/34	88	3,5

TABLEAU I = Pouvoir protecteur des vaccins polysaccharides lyophilisés du groupe A après stockage.

: N° DU LOT :	DUREE DU STOCKAGE (en mois)	: NOMBRE DE SUJETS POSITIFS / NOMBRE DE SUJETS TESTES :	% DE POSITIVITE	: TAUX D'ANTICORPS :
: C - 6 :	: 3 :	: 52/53 :	: 98 :	: 5,5 :
: :	: II :	: 21/22 :	: 96 :	: 5,1 :
: :	: I3 :	: 23/25 :	: 92 :	: 4,1 :
: C - 7 :	: I :	: 25/29 :	: 86 :	: 5,3 :
: :	: 3 :	: 26/26 :	: 100 :	: 5,1 :
: :	: I4 :	: 49/49 :	: 100 :	: 6,9 :
: C - 8 :	: 3 :	: 29/29 :	: 100 :	: 6,0 :
: :	: 9 :	: 35/35 :	: 100 :	: 5,3 :

TABLEAU 2 = Pouvoir protecteur des vaccins lyophilisés du groupe C après stockage à 4°C.

2°.- Le tableau 3 montre le comportement des deux groupes de vaccins après réhydratation.

Les vaccins du groupe C sont stables pendant 20 jours à 4°C et pendant 9 mois s'ils sont congelés.

Ceux du groupe A le sont pendant 18 jours s'ils sont congelés.

../..

VACCIN	CONDITIONS	LOG DU TAUX D'HEMAGGLUTINATION AVANT ET APRES CONSERVATION.	NOMBRE DE SUJETS N'AYANT PAS REPONDU
	DE CONSERVATION	CONTROLE	VACCIN EXPERIMENTE
C - 6	4°C pendant 20 j	avant : 1,6 après : 5,7	1,7 5,9
			2/25
C - 8	- 20°C pendant 3 Mois	avant : 1,2 après : 6,5	1,4 6,4
			0/35
C - 6	- 20°C pendant 9 Mois	avant : 2,0 après : 7,1	2,5 7,0
			1/22
A - 7	- 20°C pendant 18 jours	avant : 1,8 après : 5,9	1,7 5,8
			3/27

TABLEAU 3 = Stabilité des vaccins (Groupe A et Groupe C) après réhydratation.

3°.- Le tableau 4 indique les effets du chauffage sur la stabilité du vaccin lyophilisé du groupe A.

CONDITION DE STOCKAGE	LOG DU TAUX D'ANTI - CORPS
1. Contrôle	4,3
2. Chauffage à 35°C pendant 3 jours	3,9
3. Conservation à 20-25°C pendant 12 jours	3,7

TABLEAU 4 = Stabilité du vaccin du groupe A (lot 7) après chauffage.

II - Les conclusions que l'auteur tire de ce travail sont les suivantes :

I^o. - Après lyophilisation, les vaccins du groupe C gardent leur pouvoir immunogène pendant 14 mois au moins de conservation à 4°C. L'activité des vaccins lyophilisés du groupe A n'est pas altérée par un stockage de 26 mois à -20°C et 18 mois à 4°C; leur pouvoir immunogène est intact après 12 jours à la température ambiante (20-25°C) et après 3 jours à 35°C.

Après réhydratation, les vaccins du groupe C restent actifs pendant 3 semaines s'ils sont conservés à 4°C et pendant 9 mois au moins à -20°C, tandis que les vaccins du groupe A conservent leur pouvoir immunogène pendant 18 jours à -20°C.

LA CHAÎNE DU FROID

En zone tropicale, l'acheminement, le stockage et l'utilisation des vaccins posent trois problèmes majeurs :

1^o- La perte d'activité par exposition à une température (les températures en Afrique varient, le plus gros de l'année, entre 25 et 45°C);

2^o- La perte d'activité par exposition trop prolongée (le vaccin doit parcourir de grandes distances depuis le fabricant jusqu'aux villages les plus reculés - et tous les villages en Afrique sont reculés) même à des températures modérées;

3^o- Enfin, la perte d'activité par utilisation trop longtemps différée après réhydratation. Ce point est d'autant plus important qu'il existe des doses collectives (pouvant aller jusqu'à deux cents doses).

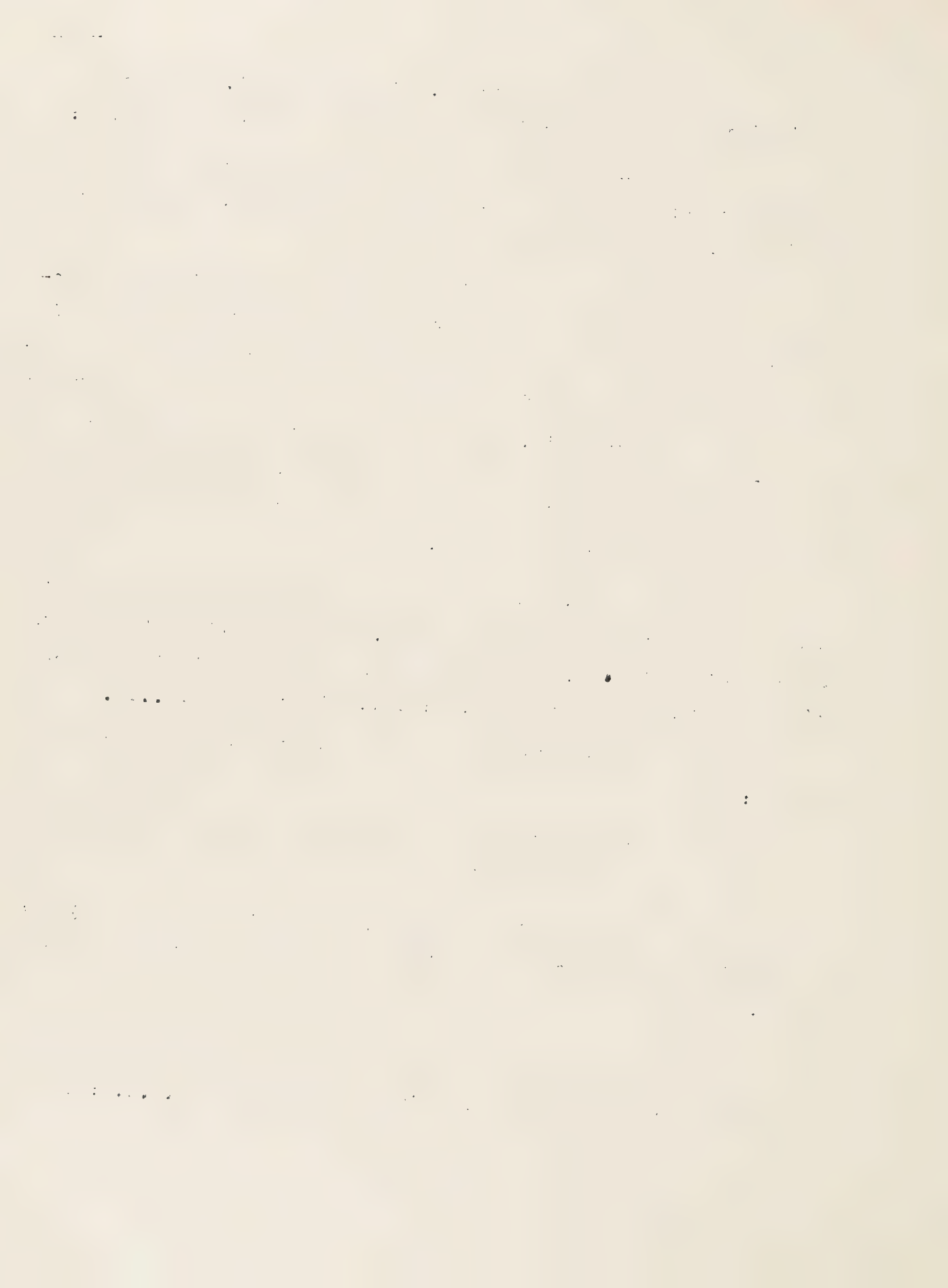
Pour réduire au maximum l'incidence de ces trois facteurs sur l'efficacité du vaccin, l'organisation d'une chaîne de froid s'impose, particulièrement quand il s'agit de vaccins trop fragiles (rougeole, B.C.G., fièvre jaune, ...).

La réalisation de cette chaîne comporte plusieurs temps :

I) Transport du fournisseur au Centre National de Stockage

Il se fait par avion. Le destinataire est averti par TELEX du N° du vol et de l'heure présumée de l'arrivée du colis.

Au Sénégal le destinataire est soit le Ministère de la Santé soit les maisons privées (LABOREX et U.P.I.A.).



a) U.P.I.A. et LABOREX

Ces deux maisons reçoivent le vaccin anti-morbillieux de l'Institut Mérieux (FRANCE).

Le vaccin est expédié en carboglace.

Le B.C.G. et le vaccin anti-variologique proviennent respectivement de l'Institut Pasteur (FRANCE) et de l'Institut de la vaccine (FRANCE).

Ces trois vaccins sont envoyés à DAKAR en Cale Frigorifique (pouvant assurer une température allant jusqu'à - 30°C).

b) LE MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE

Il a les mêmes fournisseurs que l'Afrique Occidentale et Centrale en général :

- Glaxo (Angleterre) et l'Institut Pasteur (DAKAR) pour le B.C.G
- MERCK et PITMAN-MOOR (par l'intermédiaire de l'USAID) pour le vaccin contre la rougeole.
- l'Institut Pasteur de DAKAR pour le vaccin anti-amaril.

Le transport du vaccin anti-rougeoleux comme celui du vaccin contre la variole se fait en Containers isothermes contenant beaucoup de glace.

La durée du voyage est de 48 à 72 heures.

Comme précédemment, le destinataire est prévenu par TELEX.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

LIBRARY

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

2 - Stockage à DAKAR

a) Pour LABOREX et U.P.I.A. le stockage pour les vaccins reçus (rougeole, variole et B.C.G.) se fait dans des réfrigérateurs électriques de type ROUVAX, SABIN ou ARTHUR-MARTIN où la température peut descendre jusqu'à - 25°C.

b) Au niveau du Ministère de la Santé Publique le stockage se fait dans les installations frigorifiques sil du Port de DAKAR, à - 10°C

3 - Distribution aux Centres Régionaux

a) U.P.I.A. et LABOREX approvisionnent les pharmacies de l'intérieur soit par véhicules frigorifiques si elles ne sont pas éloignées, soit par avion si elles sont loin de DAKAR.

b) Pour le Département de la Santé Publique la distribution se fait par avion dans des boîtes à glace (capacité 36l) ou dans des boîtes thermostat contenant des ice-boxes. Ce dispositif assure au vaccin pendant 48 heures, une température de 0°C.

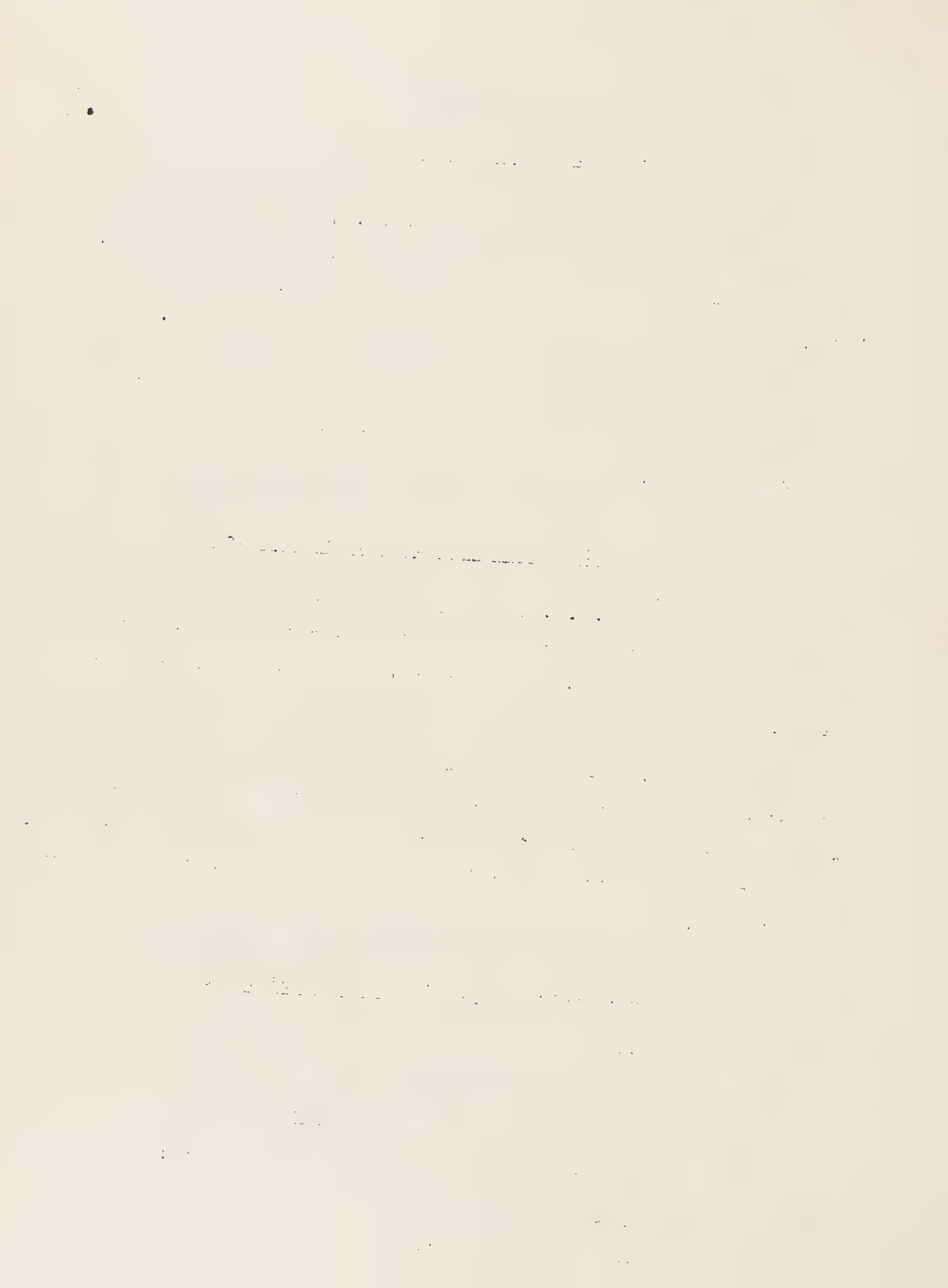
4 - Stockage à l'échelon périphérique

Il se fait dans des réfrigérateurs

5 - Le Transport en tournée

Les véhicules utilisés sont du type :

- camion DODGE à double pont
- Peugeot 404 bâchée
- Camions RENAULT



Le vaccin est transporté dans des congérateurs à pétrole ou à gaz. Il s'agit de congérateurs provenant de l'U.S.A.I.D ou du FAC et utilisés - les seuls-partout en Afrique. Ils sont de marque ELECTROLUX et comportent deux types : C⁸⁰ et C¹⁵.

- le C⁸⁰ est un congérateur à pétrole (on peut cependant lui adapter une rampe à gaz) pouvant atteindre une température de - 10°C en 12 heures de fonctionnement. Il présente un certain nombre d'inconvénients : sa fragilité, le fait qu'il s'éteint en cas de vent et aussi le fait que le pétrole peut être détourné (lui aussi !) à des fins commerciales.

- le C¹⁵ est un congérateur à gaz. Il a les mêmes avantages que le C⁸⁰ à pétrole. Il n'en a pas les inconvénients. Il est moins cher.

Le congérateur (d'un type comme de l'autre) est allumé 24 heures avant le départ en tournée pour obtenir une température inférieure à - 10°C. Il est éteint quand le camion est en déplacement (pour éviter l'incendie).

6 - Utilisation du vaccin en cours de tournée

Chaque matin on prélève la quantité suffisante pour la journée qu'on met dans des boîtes isothermes. Le congérateur n'est ouvert que pour effectuer cette opération ou le soir pour y remettre le reliquat du vaccin prélevé le matin.

7 - Efficacité de la chaîne du froid

Des pré-

Des prélèvements sur les vaccins conservés sont faits périodiquement et soumis aux épreuves d'activité. Celles-ci ont toujours été satisfaisantes.

$$P_1 = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{2} \right)^{n-1} \left(\frac{1}{2} \right)^{n-1} = \frac{1}{2^n} \quad \text{and} \quad P_2 = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{2} \right)^{n-1} \left(\frac{1}{2} \right)^{n-1} = \frac{1}{2^n}$$

8 - Inconvénients de la chaîne du froid

L'incendie que l'on peut craindre dans les véhicules n'a pas été observé à ce jour.

L'inconvénient majeur est, en fait, que la chaîne du froid est tributaire d'"un facteur humain, toujours incertain":
(I)

- retard dans les transits
- panne de congélateur
- mauvaise rotation du stock de vaccin
- dilution trop précoce du vaccin

Il est donc nécessaire que le destinataire connaisse toujours à l'avance l'heure d'arrivée du vaccin ; qu'en prévision d'une panne électrique il y ait toujours beaucoup d'ice-boxes dans le congélateur.

Enfin il faut que le personnel utilisant la chaîne du froid soit informé et consciencieux.

"C'est un point capital car, comme toutes les actions menées en Santé Publique, c'est finalement de lui que dépend en grande partie la réussite d'une vaccination".

1940

RECAPITULATION DES CONCLUSIONS

Les pays d'Afrique sont des pays chauds.

Parmi les facteurs susceptibles de réduire l'activité d'un vaccin, ou même de le rendre totalement inefficace, la chaleur vient au premier rang. Aussi nous a-t-il semblé non dépourvu d'intérêt de faire le point sur la thermostabilité des vaccins les plus fragiles (parceque vivants) et les plus utilisés, groupant dans un même document des conclusions tirées des travaux des différents chercheurs et conformes aux recommandations de l'O.M.S, travaux et recommandations qui doivent être le guide de tout organisme africain responsable de la vaccination tant que la thermostabilité des vaccins n'aura pas été assurée autrement que par une chaîne de froid.

I.- LE B. C. G.

1) Dans la préparation du B.C.G. ce sont les cultures à jeunes qui résistent le mieux à la chaleur.

2) La lyophilisation est actuellement le seul procédé permettant l'utilisation du B.C.G. en zone tropicale.

Plus le degré d'humidité est bas, plus le produit est stable. Le glutamate de sodium constitue actuellement le meilleur stabilisateur à la lyophilisation.

3) L'utilisation du B.C.G en zone tropicale pose un certain nombre de problèmes :

a) transport du fabricant au Centre National de Stockage

Il se fait par avion, à une température inférieure à 6°C.

b) Le stockage doit se faire constamment à une température inférieure à 6°C, de préférence à - 20°C.

c) Le transport du vaccin par les équipes de vaccination se fait en glacière.

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

4) La date limite d'utilisation ne devra pas être postérieure de plus de 12 mois à la date de la dernière épreuve d'activité satisfaisante (numération des particules cultivables) à condition que le vaccin ait été constamment gardé à la température de stockage spécifiée.

5) Le B.C.G reconstitué doit être utilisé dans les 5 heures qui suivent.

II - LE VACCIN ANTI - RABIQUE

1) Le vaccin anti-rabique liquide, perdant ses propriétés immunisantes au bout de 14 heures d'exposition à 37°C, n'est pas adapté aux températures tropicales.

2) Le vaccin anti-rabique de l'Institut Pasteur de DAKAR est un vaccin lyophilisé contenant 10% d'humidité résiduelle. Il est d'une thermostabilité très appréciable.

Son transport, de DAKAR à un autre pays d'Afrique, peut se faire, sans conservation au froid, à condition que la durée du voyage n'excède pas une semaine. En effet le vaccin n'est plus efficace au delà de 7 jours à 37°C.

Le vaccin reconstitué doit être utilisé immédiatement.

III - LE VACCIN CONTRE LA ROUGEOLE

1) On admet qu'un vaccin titrant $10^{3,8}$ à 10^4 DICT₅₀ par 0,5 ml peut perdre un log décimal en un an de conservation à - 10°C et qu'il est encore utilisable, apportant 600 à 1000 DICT₅₀ par injection.

En fait, à une température de - 10°C le vaccin est relativement stable et la perte en virus (1 log) n'est pas incompatible avec son utilisation au bout de 3 ans.

Par contre, à 0°C ou à 4°C le titre en virus baisse d'un log décimal en 6 et 2 mois.

Il est donc nécessaire que le vaccin soit conservé à une température inférieure à - 20°C. C'est d'ailleurs ce que recommande l'O.M.S dans son rapport technique 329.

2) Des précautions particulières doivent être prises au cours des expéditions, du stockage et de la distribution.

a) Au cours de l'expédition, du fabricant au Centre National de Stockage.

Le vaccin est expédié par avion et un télégramme précise son heure d'arrivée. Il est accueilli à l'aéroport.

La durée du voyage est donc très courte (quelques heures de New-York à Dakar ou de Paris à Dakar). Dans de telles conditions et compte tenu de la vitesse de dégradation du vaccin aux différentes températures (il perd 3 log en 3 jours à 45°C, 1 log en 2 à 4 jours à 37°C, 1 log en 5 jours à 30°C), celui-ci est encore certainement efficace à son arrivée, même s'il a voyagé à la même température que les passagers. Mais le vaccin n'est pas utilisé tout de suite et sur place. Il est acheminé sur des centres éloignés (avant ou après stockage, peu importe) qui, à leur tour, le distribuent aux équipes mobiles.

Le vaccin subit donc, du fait de ces deux dernières opérations une nouvelle baisse de son titre. Son efficacité est devenue douteuse sinon aléatoire. C'est pourquoi le vaccin doit arriver au Centre National de Stockage sans que son titre ait été altéré par le voyage. Il est donc nécessaire qu'il ait été transporté à une température inférieure à 0°C, de préférence à - 10°C.

b) La conservation au Centre National de Stockage doit se faire à - 20°C.

c) Le transport du Centre National aux Centres de Distribution est, lui aussi, en principe, assuré par l'avion. Il sera de courte durée. Il faut cependant qu'il soit fait à une température inférieure à 0°C.

d) Une fois distribué aux équipes, celles-ci transportent le vaccin à bord de véhicules, dans des réfrigérateurs à pétrole ou mieux à gaz où il peut-et doit-être maintenu à une température inférieure à 0°C.

Il faut remarquer que :

- soumis à une température supérieure à 25°C, le vaccin est à priori inutilisable après un court trajet :

- à une température de 20°C il peut encore être considéré comme viable au bout d'une semaine ;

- même une température de 0 - 4°C n'assure pas une stabilité acceptable durant un temps assez long pour permettre le déroulement d'une campagne de vaccination en zone tropicale.

3) La date limite d'utilisation du vaccin est, quant à elle, fonction de la dernière épreuve de viabilité. Elle ne saurait être postérieure de plus de 12 mois à celle-ci. Du reste elle figure sur l'étiquette du vaccin.

4) Tout vaccin reconstitué doit être maintenu à 4°C et utilisé le plus rapidement possible, à l'abri des rayons solaires. Sa durée de viabilité ne peut excéder 8 heures.

IV - LE VACCIN ANTI - AMARIL

A.- Le Vaccin de l'Institut Pasteur de DAKAR

I) Au moment de sa préparation, le vaccin de l'I.P. de DAKAR contient 13.200 à 33.000 DMM. Au moment de son utilisation il doit en contenir au moins 5000. Son activité est contrôlée soit par titrage de la virulence chez la souris blanche, soit par dosage des anti-corps protecteurs dans une population vaccinée.

2) Des précautions particulières doivent être prises au cours des expéditions, du stockage et de la distribution du vaccin.

- Au cours de l'expédition, de l'I.P. au Centre National de Stockage :

Pour le Sénégal il n'y a pas de problèmes car le vaccin est préparé à DAKAR.

Pour les autres pays d'Afrique, l'expédition se fait par avion et le délai du voyage ne peut excéder 10 jours, le vaccin étant à une température inférieure à 10°C.

- Le Stockage

La conservation se fait à + 4°C, en glacière.

- Une fois distribué, le vaccin peut être utilisé sans que l'on ait recours à une glacière, à condition de ne pas dépasser une semaine.

3) La date limite d'utilisation du vaccin ne peut excéder 2 mois après la fabrication et ce, à condition qu'il ait été constamment gardé à la température spécifiée (+ 4°C).

4) Le vaccin reconstitué doit être maintenu à l'abri de la lumière et utilisé de suite car il devient inefficace au bout d'une heure.

B - LE VACCIN I7D ROCKFELLER

La conservation et l'utilisation du vaccin I7D nécessitent l'organisation d'une chaîne de froid.

I) Le transport du lieu de fabrication au Centre National de Stockage.

Il doit se faire par les moyens les plus rapides dans des boîtes isothermes où la température reste inférieure à 0°C.

2) Le Stockage

Il est fait à - 20°C.

3) Le transport aux lieux d'emploi est fait dans des congélateurs à gaz ou à pétrole et dans les récipients isothermes, contenant de la glace.

4) Date limite d'utilisation

Elle est d'un an à 20°C.

5) Après réhydratation ce vaccin doit être utilisé immédiatement, dans l'heure qui suit. En effet, réhydraté, sa durée de vie est d'une heure à + 4°C.

V - LE VACCIN ANTI - VARIOLIQUE

Des différents travaux mentionnés on peut tirer les conclusions suivantes :

1) Le vaccin anti-variologique liquide, devant être stocké à une température inférieure à 0°C et rendu inutilisable par un transport de quelques heures à 37 - 40°C est, de ce fait, inutilisable à grande échelle en pays chauds. Il ne peut en aucun cas être utilisé en campagne de vaccination systématique.

2) Sa plus grande stabilité assure au contraire au vaccin lyophilisé une plus grande adaptation au climat tropical. Cependant son utilisation nécessite un certain nombre de précautions :

a) pendant le transport, du fabricant au Centre National de Stockage

Ce transport doit s'effectuer par les moyens les plus rapides et à une température inférieure à 22°C.

b) le stockage doit se faire à une température inférieure à 10°C.

c) Lors des campagnes de vaccination le transport par les équipes peut se faire sans avoir recours à la glace si la campagne est de durée inférieure à quatre semaines.

d) Sa durée de conservation pour une réelle efficacité est classiquement de :

- 2 ans à 0 - 10°C
- 6 mois à 10 - 22°C
- 1 mois à 22 - 37°C

e) Reconstitué, le vaccin sec n'est pas plus stable que le vaccin liquide et doit être utilisé dans les meilleurs délais.

VI - LE VACCIN ANTI - MENINGOCOCCIQUE

Les conclusions tirées des travaux américains sont les suivantes :

1^o/ - Après lyophilisation, les vaccins du groupe C gardent leur pouvoir immunogène pendant 14 mois au moins de conservation à 4°C. L'activité des vaccins lyophilisés du groupe A n'est pas altéré par un stockage de 26 mois à - 20°C et 18 mois à 4°C; leur pouvoir immunogène est intact après 12 jours à la température ambiante (20-25°C) et après 3 jours à 35°C.

2^o/ - Après réhydratation, les vaccins du groupe C restent actifs pendant 3 semaines s'ils sont conservés à 4°C et pendant 9 mois au moins à - 20°C, tandis que les vaccins du groupe A conservent leur pouvoir immunogène pendant 18 jours à - 20°C.

VII - CHAÎNE DE FROID

Sous ce nom on désigne un ensemble de précautions et de dispositifs en rapport avec les températures d'expédition, de stockage et d'utilisation d'un vaccin et tels que celui-ci puisse avoir le maximum d'efficacité pendant le maximum de temps. En attendant - et en espérant-que de nouvelles techniques permettent la mise au point de vaccins thermostables, l'organisation d'une chaîne de froid demeure nécessaire chaque fois qu'on a affaire à un vaccin dont l'efficacité risque d'être amoindrie par les températures tropicales (en fait tous les vaccins vivants).

Si techniquement une telle chaîne est facile à réaliser (expéditions de vaccins par les moyens les plus rapides, annonce de ces vaccins par télégramme, entrepôts frigorifiques, congélateurs à pétrole ou à gaz,...); elle est néanmoins à la merci d'un certain nombre d'imprévus, (retard dans les transits, panne de courant, mauvaise utilisation du congélateur, mauvaise rotation du stock de vaccin, dilution trop précoce du vaccin,..) et surtout elle est tributaire d'"un facteur humain toujours incertain".

- B I B L I O G R A P H I E -I INTRODUCTION

DAUCHY (S.) et BAYLET (R.) - LE CONTROLE DE LA STABILITE DES VACCINS - Communication aux VIIèmes Journées Médicales de DAKAR - Janvier 1971.

II B. C. G.

1. Comité O.M.S de la Stand-BIOL - FORMES RELATIVES AU VACCIN B.C.G. DESSECHE - 18 èmes rapport 1936 - p.44
 2. Rapport cité p.14
 3. OBAYASHI (J.) Bulletin O.M.S 1959 - 20 - 1165
 4. OBAYASHI (J.) - LE VACCIN B.C.G. DESSECHE - O.M.S Palais des Nations Genève 1957 - 223 pages
 5. HASHIMOTO (T.), BUNCH-CHRISTENSEN (K.), LUNDNILSEN (K.) and LADEFOGUE (A.) - RESISTANCE TO FREEZE-DRYING-AND HEAT STABILITY AFTER FREEZE DRYING OF SOME B.C.G STRAINS-WHO, Annexe 4, p.1
 6. Dr. CHAMBON - RAPPORT SUR LE FONCTIONNEMENT TECHNIQUE DE L'I.P. de DAKAR - Années 1964 à 1968 - p. 51
 7. LEFEVRE (M.), GATEEE (C.), CHAMBON (L.) et JUGLARD (G.) ETUDE DE LA THERMOSTABILITE D'UN VACCIN B.C.G LYOPHILISE INTRA-DERMIQUE (I.P. DAKAR E₃₆), dans Med. Trop., 12, 1959 p.627
 8. Dr. ZIEGLER - CHAINE DE FROID AU TCHAD Comm. à L'O.C.C. G.E
-

III -LE VACCIN ANTI - RABIQUE

1. BARME (M.) - ACTIVITES DU LABO DE LA RAGE - Rap. sur le fonctionnement technique de l'I.P. de DAKAR (1964 à 1968) p.105
2. LE VACCIN ANTI-RABIQUE PHENIQUE - Bulletin Médical de l'Afrique Occidentale Française T II - Fas-2, 2ème Trim.

IV LE VACCIN CONTRE LA ROUGEBOLE

1. BAYLET (R.) - Med. Afr.Noire, Août 1969 - N° Spécial
 2. GREIFF (D.) et RIGHTSEL (W) - J. IMM. 94-395 - 1965
 3. Dr. LOURIE - STABILITE SUR LE TERRAIN DU VACCIN KYO-PHILISE NON RECONSTITUE - Med. Tropicale, Annexe 2, 1969, p. 270
-

V LE VACCIN ANTI-VARIOLIQUE

1. COCKBURN (Bulletin O.M.S 16, 63-77, 1957)
2. CROSS, KAPLAN, Mc CLEAN (Bulletin O.M.S 19, 123-128, 1958)
3. TRIAU (R.) STABILITE DU VACCIN ANTI-VARIOLIQUE - Med. Afr. Noire, 5 MAI 1965 p. 177
4. TRIAU (R.) Article cité
5. ARMOULT (H.) ETUDE DE LA DUREE DE CONSERVATION DU VACCIN ANTI-VARIOLIQUE GLYCERINE ET DU VACCIN ANTI-VARIOLIQUE SEC EN MILIEU TROPICAL - Med. Trop., 14, 1954, p. 604
6. TRIAU (R.) STABILITE DU VACCIN ANTI-VARIOLIQUE - Med. Afr. Noire 5 MAI 1965, p. 177
7. ARNOULT (H.) - ETUDE DE LA CONSERVATION DU VACCIN ANTI-VARIOLIQUE GLYCERINE ET DU VACCIN ANTI-VARIOLIQUE SEC EN MILIEU TROPICAL - Med. Trop., 14, 604, 1954
8. SOEMIATO et NAFSIAH - ETUDE DE LA STABILITE DU VACCIN ANTI-VARIOLIQUE préparé à l'INSTITUT de BANDUNG
Symposium International pour la Variole, 1962, p. 164
9. KOEMARIJATA (T.S.) et HARTATI SOEPRAPTO - ETUDE DE LA DEGRADATION PAR LA CHALEUR DE DEUX SORTES DE VACCINS: celui de BANGKOK et celui de BIOFARMA - Symposium International pour la Variole, 1962, p. 173
10. TINE (H.) STABILITY AND POTENCY TESTING OF SMALL POX VACCINE - Ouvrage cité, p. 195
11. DOSTAL (V.) - EFFET DU PHENOL ET DE LA LYOPHILISATION SUR LA STABILITE DU VACCIN ANTI-VARIOLIQUE - Ouvrage cité, p. 75

- I2. FENJE (P.) STABILITE DU VACCIN ANTI-VARIOLIQUE -
Ouvrage cité, page 141
 - I3. KAPLAN (C.) and MURRAY (G.S.) - Ouvrage cité, p. 153
 - I4. SUZUKI (M.) - EFFECT OF SUSPENDING MEDIA ON FREEZE
DRYING AND PRESERVATION OF VACCINIA VIRUS. Jour. of
hyg. I, 29-41, 1970
 - I5. CAUSSE ET ODDOU - Communication à l'O.C.C.G.E
-

VI LE VACCIN ANTI - AMARIL

ROBIN (Y.), SAENZ (A.C.), OUTSCHOORN (A.S.) et GRAB (B.)
ETUDE DE LA THERMOSTABILITE DU VACCIN ANTI-AMARIL SUR
DES ECHANTILLONS DE HUIT LOTS PROVENANT DE DIVERS PAYS.
Bull. O.M.S, 44, 729 - 737, 1971

VII LE VACCIN ANTI-MENINGOCOCCIQUE

ARTENSTEIN (M.S.) - MENINGOCOCCAL INFECTIONS, STABILITY
OF GROUP C POLYSACCHARIDE VACCINES - Bull. O.M.S
43, 3, 287-290, 1971

VIII CHAINE DU FROID

- I. Dr. ZIEGLER - CHAINE DU FROID AU TCHAD - Communication
à l'O.C.C.G.E , 1969
2. DAUCHY (S.) et BAYLET (R.) - CONTROLE DE LA STABILITE
DES VACCINS - Communication aux VIIèmes Journées Med.
de DAKAR 1970 - pages 7 et 8.

—●— SERMENT D'HIPPOCRATE —●—
=====

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, Je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

